

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Cáncer primitivo de hígado : aspectos etiológicos, clínicos,
diagnósticos y pronósticos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

María Teresa Muñoz Yagüe

Madrid, 2015

AUTOR: M. TERESA MUÑOZ YAGÜE

**CÁNCER PRIMITIVO DE
HÍGADO
ASPECTOS ETIOLÓGICOS,
CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS Y
PRONÓSTICOS**

DIRECTOR: JOSE A. SOLÍS HERRUZO
PROFESOR TITULAR DE MEDICINA

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
DE MADRID
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA
1988**

I

INDICE

DEDICATORIA	
I) INTRODUCCION	1
II) OBJETIVOS	12
III) PACIENTES Y MÉTODOS	13
1.- PACIENTES	13
2.- MÉTODOS	14
2.1.- DIAGNOSTICOS	14
2.1.1.- CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE C.P.H.	15
2.1.2.- CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LESION FOCAL	34
2.1.3.- DIAGNOSTICO DE HEPATOPATIA	38
2.2.- ESTUDIO DE LOS PACIENTES	38
2.3.- MÉTODOS ANALITICOS	42
2.4.- MÉTODOS INSTRUMENTALES	47
2.5.- MÉTODOS ESTADÍSTICOS	50
IV) RESULTADOS	52
1.- INCIDENCIA/ PREVALENCIA	52
2.- FACTORES ETIOLÓGICOS	59
2.1.- EDAD	59
2.2.- SEXO	59
2.3.- ETILISMO	59
2.4.- VIRUS HEPATITIS B	62
2.5.- PORFIRIA CUTANEA TARDA	66
2.6.- CIRROSIS HEPATICA	66
3.- PRESENTACIÓN CLÍNICA	71
3.1.- SINTOMATOLOGÍA	71
3.2.- EXPLORACION FISICA	77
3.3.- SINDROMES DE PRESENTACIÓN	79
4.- LABORATORIO	83
4.1.- CAMBIOS RELACIONADOS CON EL TUMOR	83
4.2.- CAMBIOS RELACIONADOS CON LA CIRROSIS	90
4.3.- CAMBIOS PARANEOPLÁSICOS	96
5.- GAMMAGRAFÍA HEPÁTICA	102
6.- ULTRASONOGRAFÍA	104
7.- TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADORIZADA	105
8.- BIOPSIA ASPIRATIVA CON AGUJA FINA	106
9.- LAPAROSCOPIA	106

II

10.- BIOPSIA HEPÁTICA LAPAROSCÓPICA	111
11.- ARTERIOGRAFÍA	114
12.- TRATAMIENTO	116
13.- PRONÓSTICO	117
V) DISCUSION	131
1.- INCIDENCIA	131
2.- EDAD	146
3.- SEXO	148
4.- ETANOL	151
5.- VIRUS DE LA HEPATITIS B	159
6.- VIRUS DE LA HEPATITIS NA-NB	171
7.- INFECCIÓN POR VIRUS DELTA	173
8.- PORFIRIA CUTÁNEA TARDA	174
9.- HEMOCROMATOSIS	176
10.- CIRROSIS	178
10.1.- CIRROSIS COMO ENFERMEDAD PRENEOPLASICA	183
10.2.- CIRROSIS Y CÁNCER SECUNDARIOS A UN AGENTE ETIOLÓGICO COMÚN	188
10.3.- LA CIRROSIS FACILITA LA ACTUACIÓN DE CARCINOGENÉTICOS	189
11.- FACTORES AMBIENTALES	192
11.1.- AFLATOXINAS	192
11.2.- HORMONAS SEXUALES	196
11.3.- DIOXIDO DE TORIO	200
11.4.- CLORURO DE VINILO	201
12.- PRESENTACIÓN CLÍNICA	207
12.1.- SÍNDROMES GENERALES	210
12.2.- SÍNDROMES DIGESTIVOS	215
13.- LABORATORIO EN EL DIAGNOSTICO DEL C.P.H	226
13.1.- CAMBIOS RELACIONADOS CON EL TUMOR	226
13.2.- CAMBIOS RELACIONADOS CON LA CIRROSIS	252
13.3.- CAMBIOS DE POSIBLE NATURALEZA PARANEOPLASICA	256
14.- UTILIDAD DE LA GAMMAGRAFIA HEPÁTICA	268
15.- ULTRASONOGRAFÍA	274
16.- TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADORIZADA	279
17.- RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	281
18.- DIAGNÓSTICO LAPAROSCÓPICO	282
19.- BIOPSIA LAPAROSCÓPICA	291

III

20.-	ARTERIOGRAFÍA HEPÁTICA	293
21.-	TRATAMIENTO	304
22.-	PRONÓSTICO	316
VI)	CONCLUSIONES	326
VII)	RESUMEN	332
VIII)	BIBLIOGRAFÍA	335

IV

A MIS PADRES

1) INTRODUCCION

El conocimiento conceptual del Cáncer Primario de Hígado (C.P.H.) es de adquisición relativamente reciente. Aunque los primeros en identificarlo anatomopatológicamente fueron BAYLE y CAYOL en 1.812, ello pasó desapercibido para el mundo científico de la época hasta VIRCHOW. Durante el siglo pasado, en pleno auge de la mentalidad anatomoclínica, se confundían los tumores hepáticos malignos con lesiones de otra naturaleza. MORGAGNI, aunque describió diferentes masas hepáticas, no pudo diferenciar con claridad las verdaderas neoplasias de otras masas hepáticas no tumorales. CRUVEILHIER mantenía que la enfermedad más frecuente y grave del hígado era el carcinoma. La confusión en este campo era tal que, hasta VIRCHOW, los granulomas de estirpe infecciosa, tales como los gomas sifilíticos, eran incluidos entre los tumores primarios del hígado y los patólogos de la época no hacían distinción alguna entre los carcinomas y sarcomas hepáticos ni entre los tumores primarios y los secundarios del hígado. El descubrimiento de los tumores se basaba fundamentalmente en la inspección ocular de los órganos por lo que no era nada excepcional que pequeños tumores asentados en otras vísceras escaparan a su detección. En aquella época, todos los tumores

localizados en el hígado eran tenidos por primarios.

Esta idea la podemos reconocer en escritos de patólogos célebres de la época, tales como FÖRSTER o ROKITANSKY (1). A VIRCHOW debemos los primeros pasos que han permitido clarificar la escena. En efecto, este patólogo fue el primero en resaltar el hecho, desconocido u olvidado desde BAYLE y CAYOL, de que el hígado puede ser asiento de tumores originados en otros órganos y que, en ocasiones, el tamaño del tumor primario era minúsculo. El análisis crítico de las características de los tumores encontrados en el hígado le llevó a la conclusión de que las neoplasias iniciadas en el tejido hepático eran muy raras. A pesar del progreso conceptual que supuso la aportación de VIRCHOW, éste no logró individualizar los tumores nacidos en la vesícula y en los grandes conductos biliares. La identificación de los tumores procedentes de estas estructuras con los primarios del hígado llegó al extremo de que RIESENFELD -un discípulo de VIRCHOW- se expresara en su discurso inaugural de la Academia de Ciencias Médicas de Berlín, en 1.868, en los siguientes términos: "si asumimos que la vesícula biliar y las vías biliares son estructuras pertenecientes al hígado -como pensamos que debe hacerse- nadie podrá negar la existencia del cáncer primario del hígado; ahora bien, dado que estos tumores jamás parten de las células hepáticas, tampoco podemos considerarlos como verdaderos cánceres primitivos del hígado". Evidentemente las opiniones vertidas en esas frases

no pudieron ser mantenidas por mucho tiempo. La célula hepática ha sido reconocida como originaria de tumores hepáticos y aquellos que parten de la vesícula y de las grandes vías biliares pronto fueron excluidos de entre los primarios de hígado. Descartados los tumores hepáticos metastásicos y, tras ellos los de procedencia biliar y vesicular -cuya suma engloba a la casi totalidad de los malignomas que asientan en el hígado- nos queda una minoría que es a la que consideramos como realmente primarios (2).

Hacia finales del siglo XIX son ya muchas las publicaciones que se refieren a este tipo de tumor. LEICHTENSTEIN revisaron 358 tumores metastásicos y 72 primarios publicados entre 1.845 y 1.872. El primer C.P.H. aceptado por HANSEMAN (3) fue uno -entre 10- publicado en 1.861 por FRERICH. La evaluación crítica de los casos que figuran en los primeros artículos es difícil de realizar por la ausencia de una nomenclatura y criterios diagnósticos precisos. HANOT y GILBERT revisaron la clasificación macroscópica de los cánceres hepáticos y EGGER (4) en 1.901, los clasificó en adenocarcinomas y carcinomas sólidos. En 1.911 YAMAGIWA (5) diferenció por primera vez los "hepatomas" como tumores que parten de las células hepáticas, de los "colangiomas" como neoplasias originadas a partir de los ductos biliares intrahepáticos. Estos términos han sido aceptados en todo el mundo y han constituido el esquema de la clasificación actual de los C.P.H. Estos dos tipos de tumor

figuran en la nomenclatura de las enfermedades hepáticas y de las vías biliares propuesta en 1.974 por la Asociación Internacional para el Estudio del Hígado.

El comité de la mencionada Asociación, encabezado por CARROL M. LEVY, HANS POPPER y SHEILA SHERLOCK y patrocinado por la "John E. Fogarty International Center for Advanced Study in the Health Science" diferenció los tumores primarios del hígado en: 1) Hepatocarcinoma; 2) Colangiocarcinoma; 3) Hemangioendoteliooma maligno (o angiosarcoma, hemangiosarcoma o sarcoma de células de Kupffer) y 4) otros (carcinoma hepatocelular y colangiocelular combinados; hepatoblastoma infantil, etc.) (6).

1.-CARCINOMA HEPATOCELULAR (H.P.Ca.) (7-9)

Se trata de un tumor cuyos elementos celulares tumorales conservan muchas de las características de los hepatocitos normales. Su citoplasma es granular y eosinófilico y sus núcleos poseen cromatina en grumos y nucleolos prominentes. De los hepatocitos conservan su capacidad para formar y secretar bilis y para acumular grasa y glucógeno. No es raro que se detecten en ellas glóbulos PAS positivos, hialina de Mallory, megamitocondrias, citoplasmas pálidos HBsAg negativos pero parecidos a los esmerilados y en los que utilizando técnicas de inmunofluorescencia se halla alfafetoproteína. A pesar de que de los hepatocitos no neoplásicos conservan todas esas características, es habitual

que hayan perdido la capacidad para almacenar hemosiderina. Eventualmente las células tienen un aspecto claro y si son tan numerosas que representan el tipo celular dominante originan un tipo de tumor que se conoce como "hepatocarcinoma de células claras". Cuando el tumor es más desdiferenciado las células pueden adoptar un aspecto pleomórfico, bizarro y de gran tamaño. En el "hepatocarcinoma de células gigantes" este tipo celular es el predominante y en ocasiones puede adoptar un aspecto osteoclastico (10).

De la arquitectura hepática normal conservan también el que las células anormales se agrupan formando trabéculas de grosor variable, carentes de estroma pero recubiertas parcialmente por una fina capa de células endoteliales. Mezcladas con estas trabéculas sólidas existen casi siempre estructuras adenomatosas que remedan canaliculos biliares. A los tumores con esta disposición estructural se les denomina "hepatocarcinomas trabeculares o trabéculotubulares". En otros casos las células tumorales se agrupan formando estructuras acinares, glandulares o foliculares, con luces glandulares de tamaño variado, con o sin contenido secretor. A este tipo de tumor se le conoce como "hepatocarcinoma acinar".

En algunas ocasiones, las células hepáticas tumorales adoptan también una disposición ductular y se acompañan de intensa fibrosis, por lo que no rara vez se les confunde con metástasis de adenocarcinomas o con colangiocarcinomas. Sin

embargo, estos tumores pueden mostrar áreas que conservan el aspecto típico de H.P.Ca. y sus células producen bilis en lugar de moco. A este tipo de H.P.Ca. se le conoce con el nombre de "hepatocarcinoma esclerosante" (11).

Una variedad de carcinoma de células hepáticas es el "hepatocarcinoma fibrolamelar". Histológicamente se caracteriza por la presencia de masas de hepatocitos neoplásicos intensamente eosinofílicos y poligonales, inmersas en un estroma abundante y fibroso. La colágena forma láminas hialinas (escasamente celulares) de espesor variable, dispuestas en capas, separadas de los hepatocitos tumorales por una hilera de fibroblastos. Los hepatocitos neoplásicos típicamente son poligonales pero pueden ser también alargados. No obstante, lo más característico es su citoplasma oncocítico (por hiperplasia mitocondrial) intensamente eosinofílico y granular. También en estas células se descubren globos hialinos que contienen alfa-1-antitripsina, hialina de Mallory y cuerpos pálidos ricos en glicoproteínas. Mediante técnicas específicas puede demostrarse en esas células la presencia de la proteína fijadora de cobre, alfa fetoproteína, ferritina y fibrinógeno. Estas células se disponen en columnas de 2 a 6 células de espesor o bien en nódulos formados por cientos de ellas (12).

2.-CARCINOMA COLANGIOCELULAR (C.Ca.)

Esta variedad de C.P.H. procede de los ductos biliares intrahepáticos y está constituida por estructuras glandulares formadas por células epiteliales columnares o cuboideas con grados variables de desdiferenciación, si bien, en general, están bien diferenciadas. Nunca se halla bilis en las células ni en las luces ductales pero es posible el hallazgo de depósitos de moco. Junto a estos cambios epiteliales es habitual la presencia de un estroma abundante.

En ocasiones, se encuentran elementos tumorales característicos de los colangiocarcinomas entremezclados con otros que son propios de los hepatocarcinomas (tumor de combinación). A esta variedad de tumor hepático se le ha denominado de diversas formas: "hepatocolangioma", "colangiohepatoma", "carcinoma combinado de células hepáticas y de ductos biliares", etc. Su procedencia es incierta y discutida. Lo más probable es que surjan de los hepatocitos y que debamos considerarlo como una variedad del carcinoma hepatocelular. No obstante hay quienes defienden su origen en el epitelio de transición entre las trabéculas y los ductos biliares (colangiolo, canales de Hering o ductulillos) en cuyo caso serían carcinomas colangioloelulares (vide infra) con dos líneas de diferenciación.

Muy raro es que la combinación de ambos tipos tumorales se presente en forma de dos tumores diferentes e individualizados pero coincidentes en el mismo hígado

(tumores de colisión). En ocasiones las dos masas tumorales son contiguas y sus caras laterales contactan entre sí. A estos tumores se les denomina "carcinomas colangiohepatocelulares".

STEINER (13) describió otro tipo de tumor cuya estructura recordaba a la de los colangiomas. Por esta razón se les denominó "carcinomas colangiocelulares". Las células neoplásicas son pequeñas, cuboideas, con escaso citoplasma y con área clara alrededor de los núcleos. Se disponen en doble capa formando estructuras tubulares de luz estrecha y con membrana basal.

Mucho más raros que los tumores malignos epiteliales, son otros originados en los elementos mesodérmicos del hígado. Nos referimos a los sarcomas hemangioendoteliales o angiosarcomas, los rhabdomyosarcomas y otros sarcomas. Todos ellos pueden ser considerados C.P.H. cuando su origen extrahepático ha sido convenientemente descartado.

A lo largo de las últimas dos décadas, el C.P.H. ha atraído la atención de la comunidad científica mundial a pesar de tratarse de un tumor que clásicamente ha sido considerado raro en los países occidentales. En éstos es probable que el C.P.H. no represente más del 1% de todas las muertes por tumores malignos. Este es el caso de los Estados Unidos, Suecia (14, 15), Israel (16), entre otros, incluida España. No están aún lejanos los días en que se consideraba a este tumor como una rareza cuyo hallazgo era digno de ser

comunicado. En 1.958 MOGENA señalaba una prevalencia de este tumor en el material de autopsia de tan solo el 0.06% (17).

El interés actual por este tumor tiene diferentes orígenes. Por un lado existe la impresión de que su prevalencia se ha incrementado no solo en los países del tercer mundo sino incluso también en los occidentales. Así, en los EEUU se admite que su hallazgo se ha triplicado en los últimos 20 años (18). Aunque es éste un tema sobre el que volveremos más adelante, no hay duda de que en la actualidad, al menos, lo diagnosticamos con más asiduidad. Incluso en nuestro país ha dejado de ser una rareza para pasar a merecer su consideración en el diagnóstico de cada día. Si este aumento de su diagnóstico en el mundo occidental ya hubiera sido suficiente para que el mundo científico le prestara mayor atención, la magnitud de este problema en los países del tercer mundo impide que permanezcamos ajenos a él. En estas poblaciones el C.P.H., y en concreto el hepatocarcinoma, adquiere proporciones epidémicas y figura entre los problemas prioritarios de salud. En estos países entre el 30 y el 50% de todas las muertes por cáncer se debe a un H.P.Ca. (19-24). Su frecuencia en estos países superpoblados es tal que en estos momentos ya podemos afirmar que se trata del tumor numéricamente más común en el mundo (18).

El interés por este tumor se ve incrementado aún más si se acepta que hay bases sólidas de diversa índole

sugerentes de que factores infecciosos, preferentemente virales, juegan un papel decisivo en la carcinogénesis hepática. Hay informes indicativos de que en algunas áreas del mundo al menos el 80% de todos los H.P.Ca. se desarrolla sobre el fondo de una infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) y de que el riesgo de desarrollar esta variedad de cáncer en los portadores del HBsAg es unas 200 veces superior a la de los carentes de este antígeno. Asimismo el riesgo que tiene un hombre, portador crónico de HBsAg, de desarrollar un H.P.Ca. a lo largo de la vida es del 50% (25). La trascendencia de este factor carcinogénico es evidente si pensamos que en el mundo hay unos 200 millones de portadores crónicos del HBsAg. Al conocimiento del papel carcinogénico del VHB se añaden las sospechas de que diferentes agentes químicos, potenciales contaminantes de alimentos o de la atmósfera, pueden jugar un papel carcinogénico (inductor) o cocarcinogénico (promotor) hepático. La trascendencia de estos factores en esta época de industrialización progresiva y de polución ambiental, justifica sobradamente cualquier investigación que contribuya al conocimiento de estos tumores. A la importancia de estos factores se debe prestar especial atención en países donde las evidencias sobre la etiopatogenia viral no son tan obvias. Como veremos este es el caso de los países occidentales y, entre ellos, de España. La posibilidad de inducir experimentalmente cánceres de hígado está facilitando

la adquisición de conocimientos sobre carcinogénesis química.

Sin duda el pronóstico del C.P.H. diagnosticado en fase avanzada es infausto, sin embargo no parece que ello pueda hacerse extensivo a los tumores pequeños. Esto significa que su diagnóstico temprano pudiera contribuir a mejorar el pronóstico de esta enfermedad. El interés de la comunidad científica mundial se está centrando también en la búsqueda de métodos de diagnóstico más sensibles que permitan una actuación terapéutica eficaz lo más precoz posible con el fin de que ello se traduzca en un cambio radical en el pronóstico de los pacientes portadores de este tumor. El trabajo que aquí presentamos pretende aportar información epidemiológica, etiológica, clínica, diagnóstica y pronóstica sobre el C.P.H. en España y en concreto en el área de Madrid.

II) OBJETIVOS

Basados en el estudio prospectivo de 253 pacientes diagnosticados de Cáncer Primitivo de Hígado, pretendemos:

- 1.-Conocer la prevalencia e incidencia de este tipo de tumor en un Hospital General.
- 2.-Analizar los factores etiológicos que pueden jugar algún papel en la aparición de este tumor en nuestro medio.
- 3.-Determinar las formas de presentación clínica.
- 4.-Valorar la utilidad de los diferentes métodos diagnósticos.
- 5.-Determinar el pronóstico de este tumor.

III) PACIENTES Y METODOS

1.-PACIENTES

El presente estudio está basado en 253 pacientes diagnosticados de Cáncer Primitivo Hepático (C.P.H.) en el Hospital "10 de Octubre" de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, en el periodo comprendido entre Septiembre de 1.973 y Diciembre de 1.985. Se trata de 199 hombres y 54 mujeres con edades comprendidas entre los 18 y los 87 años (media 60 ± 10 años).

En 186 enfermos se trataba de un carcinoma hepatocelular (H.P.Ca.); uno de ellos pertenecía a la variedad fibrolamelar y otro tenía diferenciación colangiolar. En otros 10 enfermos existía un colangiocarcinoma (C.Ca.), en uno más un angiosarcoma y en el último, un rhabdomyosarcoma. No se llegó a su filiación histológica en 55 casos. Por los criterios utilizados para el diagnóstico de C.P.H. (positividad de la alfa-fetoproteína (AFP)), lo más probable es que la mayoría de éstos fueran H.P.Ca.

2.-METODOS

2.1.-DIAGNOSTICOS

2.1.1.-CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE C.P.H.

La TABLA I recoge los criterios utilizados para llegar al diagnóstico de C.P.H. en cada caso.

En 198 casos el diagnóstico final se confirmó mediante estudio anatomopatológico de las lesiones. De ellos, en 90 el tejido se obtuvo por biopsia laparoscópica, en 27 por biopsia lograda durante una laparotomía; en 11 de estos últimos se trataba de una pieza de resección hepática. En otros 4 pacientes el tejido tumoral estudiado correspondía a una metástasis; en 3 a metástasis costales y en uno a una metástasis ganglionar. En 18 casos más la positividad se obtuvo por estudio citológico del material extraído por punción aspirativa de las lesiones con aguja fina; en 15 de estos pacientes fue el único estudio que aportó la confirmación anatomopatológica del tumor. En otros 63 casos el diagnóstico se confirmó por autopsia; en 61 de estos casos se trataba de un H.P.Ca. (uno de ellos con diferenciación colangiolar), en uno de un colangiocarcinoma y en el otro de un rhabdiosarcoma (26). En 4 pacientes el diagnóstico anatomopatológico fue confirmado por más de un medio.

Incluidos en este grupo de pacientes con confirmación anatomopatológica del tipo de C.P.H. figuran el caso del

TABLA I

DIAGNOSTICO DEL C.P.H. EN 253 PACIENTES

Nº	LP/LT	B	AFP S LA	N	GGF	AR	TC	US	CIT	CH	HIS	OTR.
1	x	HPCa (-)								x	HPCa	
2	x	HPCa (-)								x	HPCa	
3	x	HPCa (-)								x	HPCa	
4	x	HPCa (-)								x	HPCa	
5	x	HPCa -								x	HPCa	
6	x	HPCa (+)								x	HPCa	
7	x	HPCa (-)								x	HPCa	
8	x	HPCa -								NO	HPCa	
9	x	HPCa (-)								x	HPCa	
10	-	-		x	x					x	HPCa	
11	x	HPCa (+)(+)			x	x				x	HPCa	AH
12	x	HPCa (+)(+)			x	x				x	HPCa	AH
13	- x	HPCa -								x	HPCa	
14	- x	HPCa -								x	HPCa	
15	x	HPCa (+)								x	HPCa	
16	x	HPCa (+)(+)								x	HPCa	
17	x	HPCa (-)			x					x	HPCa	
18	x	HPCa (-)								x	HPCa	
19	x	HPCa (-)								x	HPCa	
20	x	HPCa (-)				x				x	HPCa	
21	-	-		x						x	HPCa	
22	-	- (-)		x						x	HPCa	
23	-	-		x						NO	HPCa	
24	- x	HPCa -								NO	HPCa	
25	-	- (-)		x						NO	HPCa-COL	
26	-	- (-)		x						x	HPCa	
27	x	HPCa (+)								x	HPCa	
28	x	(-) (+)				x				x	-	
29	x	- (+)				x				x	-	
30	±	(-) -		x x						x	HPCa	

Nº: Número de paciente; LP: Laparoscopia; LT: Laparotomía; B: Biopsia; AFP: Alfa-fetoproteína; S: Sangre; LA: Líquido ascítico; N: Necropsia; GGF: Gammagrafía hepática; AR: Arteriografía; TC: Tomografía axial computadorizada; US: Ultrasonografía; CIT: Citología; CH: Cirrosis; HIS: Histología; OTR.: Otros datos diagnósticos; HPCa: Hepatocarcinoma; HPCa-COL: Hepatocarcinoma con diferenciación colangiolar; AH: Ascitis hemorrágica; x: Prueba positiva; -: Prueba no hecha; (-): Prueba negativa; ±: Prueba dudosa; (+): Alfa fetoproteína positiva.

TABLA I (Continuación)

DIAGNOSTICO DEL C.P.H. EN 253 PACIENTES

No	LP/LT	B	AFP S LA	N	GGF	AR	TC	US	CIT	CH	HIS	OTR.
31	x	HPCa	(-)							x	HPCa	
32	-	-	(+)	x						x	HPCa	
33	-	-	-	x						x	HPCa	
34	-	-	(-)	x						NO	HPCa	
35	x	HPCa	(+)		x	x				x	HPCa	
36	x	(-)	(+)							x	-	
37	x	HPCa	(-)							x	HPCa	
38	x	HPCa	(-)							NO	HPCa	
39	x	HPCa	(-)		x					x	HPCa	
40	x	(-)	(+)(+)		x					x	-	
41	x	HPCa	(-)		x					NO	HPCa	
42	x	HPCa	(-)		x	x				x	HPCa	
43	±	(-)	-	x						x	HPCa	
44	x	(-)	(+)		x					NO	-	
45	±	(-)	(-)	x	x	x				x	HPCa	
46	x	CCa	(-)							x	CCa	
47	±	-	(-)	x	x	x				NO	HPCa	
48	x	CCa	(-)							NO	CCa	
49	x	HPCa	-		x					NO	HPCa	
50	-	-	(-)	x						x	HPCa	
51	x	HPCa	(-)							x	HPCa	
52	-	-	(-)	x						x	HPCa	
53	x	HPCa	-							x	HPCa	
54	-	-	-	x						x	HPCa	
55	-	x	HPCa	-						x	HPCa	
56	x	(-)	(+)							x	-	
57	x	HPCa	(+)(+)		x					x	HPCa	
58	x	HPCa	-		x					x	HPCa	
59	x	HPCa	(+)							x	HPCa	
60	x	HPCa	-		x					x	HPCa	
61	x	-	(+)			x				x	-	
62	x	(-)	(+)		x					x	-	
63	x	-	(+)		x	x				x	-	
64	-	x	HPCa	-	x	x				NO	HPCa	
65	x	(-)	(+)		x					x	-	
66	x	-	(+)(+)			x				HCA	-	
67	x	-	(+)		x					x	-	
68	-	x	HPCa	-						NO	HPCa	

TABLA I (Continuación)

DIAGNOSTICO DEL C.P.H. EN 253 PACIENTES

No	LP/LT	B	AFP S LA	N	GGF	AR	TC	US	CIT	CH	HIS	OTR.
69	x	(-)	(+)(+)			x				x	-	
70	x	-	(+)(+)							x	-	
71	x	-	(-)							x	HPCa	BC
72	-	-	(+)							x	HPCa	BC
73	-	-	-	x						x	HPCa	
74	-	-	(+)	x						x	HPCa	
75	-	-	(+)	x	x					x	HPCa	
76	-	-	(+)		x					x	-	
77	-	-	-	x						x	HPCa	
78	-	x	HPCa (-)							x	HPCa	
79	(-)	-	(-)(+)			x				x	-	
80	x	-	HPCa (-)		x					NO	HPCa	
81	-	x	HPCa -							NO	HPCa	
82	x	-	(-)(+)			x				x	-	
83	-	-	-	x						x	HPCa	
84	x	-	HPCa (-)(+)		x					NO	HPCa	
85	x	-	HPCa (-)		x					NO	HPCa	
86	x	-	HPCa (+)							x	HPCa	
87	x	-	(-)(+)(+)		x	x				x	-	
88	-	-	(+)(+)			x				x	-	
89	-	-	(-)	x						x	HPCa	
90	-	-	-	x	x					x	HPCa	
91	x	-	HPCa -		x					NO	HPCa	
92	±	-	(+)	x						x	HPCa	
93	x	-	(-)(+)(+)		x	x				NO	-	
94	±	-	(-)	x	x					x	HPCa	
95	-	-	-	x						x	HPCa	
96	x	-	HPCa (-)		x					NO	HPCa	
97	x	-	HPCa (+)							x	HPCa	
98	x	-	ANGS (-)		x	x				NO	ANGS	
99	x	-	(+)(+)							x	-	
100	x	-	(+)		x					x	-	
101	x	-	HPCa (+)		x		x			NO	HPCa	
102	x	-	HPCa (-)		x					NO	HPCa	
103	x	-	HPCa (-)(+)		x					x	HPCa	
104	x	-	HPCa (-)				x			x	HPCa	
105	x	-	(-)(+)		x					x	-	
106	x	-	HPCa (-)		x					x	HPCa	

TABLA I (Continuación)

DIAGNOSTICO DEL C.P.H. EN 253 PACIENTES

No	LP/LT	B	AFP S LA	N	GGF	AR	TC	US	CIT	CH	HIS	OTR.
107	-	x	HPCa -			x				x	HPCa	
108	x		HPCa (-)		x		x			x	HPCa	
109	-		- (+)		x		x			x	-	
110	x		HPCa (-)							x	HPCa	
111	(-)		-	x						x	HPCa	
112	x		- (+)				x			x	-	
113	-		- (+)(+)			x				x	-	
114	x		- (+)		x					x	-	
115	-		- (+)		x		x			x	-	
116	x		HPCa (-)		x					x	HPCa	
117	-		- (+)(+)				x	x		x	-	AH
118	x		- (+)							x	-	
119	x		HPCa -							x	HPCa	
120	-		- (-)	x	x					x	HPCa	
121	-		- (-)	x						x	HPCa	
122	x		HPCa (-)							x	HPCa	
123	x		- (-)							x	HPCa	BC
124	x		- (+)		x	x				x	-	
125	±		- (+)		x	x				x	-	
126	x		- (+)		x					x	-	
127	-	x	HPCa (-)							x	HPCa	
128	x		HPCa (-)							x	HPCa	
129	-		-	x	x					x	HPCa	
130	x		HPCa (-)		x					x	HPCa	
131	-		- (+)(+)		x		x			x	-	
132	-		- (+)		x			x		x	-	
133	-		- (+)		x	x				x	-	
134	-	x	HPCa (-)		x					NO	HPCa	
135	-		- (-)	x	x					x	HPCa	
136	±		HPCa (+)							x	HPCa	
137	x		HPCa (+)							x	HPCa	
138	-		- (-)	x						NO	HPCa	
139	x		HPCa (-)		x					HCA	HPCa	
140	-	x	HPCa -		x					x	HPCa	
141	-	x	HPCa -		x					x	HPCa	
142	-		- (-)	x						x	HPCa	
143	x		HPCa (-)		x	(-)				x	HPCa	
144	x		HPCa (-)		x					x	HPCa	

TABLA I (Continuación)

DIAGNOSTICO DEL C.P.H. EN 253 PACIENTES

No	LP/LT	B	AFP S LA	N	GGF	AR	TC	US	CIT	CH	HIS	OTR.
145	x	-	(+)(+)		x	x				x	-	
146	-	-	(+)(+)	x	x					NO	HPCa	
147	-	-	(-)	x						x	HPCa	
148	-	-	(-)	x						x	HPCa	
149	-	-	-	x						x	HPCa	
150	-	-	(-)	x						x	HPCa	
151	-	-	(-)	x						x	HPCa	
152	-	-	(-)	x						x	HPCa	
153	±	HPCa	(+)	x						x	HPCa	
154	-	-	-	x	x					x	HPCa	
155	-	-	(+)	x						x	HPCa	
156	-	-	(+)	x						x	HPCa	
157	x	HPCa	(-)		x	x	x			x	HPCa	
158	x	HPCa	(-)		x					NO	HPCa	
159	x	HPCa	-		x					x	HPCa	
160	x	HPCa	(-)							NO	HPCa	
161	-	-	(+)(+)	x						x	HPCa	
162	-	-	-	x						x	HPCa	
163	-	-	(-)	x						x	HPCa	
164	x	HPCa	(-)		x	(-)				x	HPCa	
165	x	HPCa	(-)					(-)		HCA	HPCa	
166	x	HPCa	-							x	HPCa	
167	-	-	(+)(+)		x		(-)	x		x	-	
168	x	HPCa	(-)		x			x		NO	HPCa	
169	x	HPCa	(-)		x					NO	HPCa	
170	x	HPCa	(-)					(-)		NO	HPCa	
171	x	HPCa	(-)		x					x	HPCa	
172	x	CCa	(-)					(-)		x	CCa	
173	x	-	(-)(+)(+)			x				x	-	
174	x	-	(+)							x	-	
175	-	-	(+)			x		(-)		x	-	
176	-	-	(+)				(-)	x		x	HPCa	
177	x	HPCa	(-)		x		(-)	(-)		NO	HPCa	
178	-	-	(+)		x			x		x	-	
179	-	-	(+)(+)	x				x		x	HPCa	
180	x	HPCa	(-)					(-)		NO	HPCa	
181	-	-	(-)					x	x	x	HPCa	

TABLA I (Continuación)

DIAGNOSTICO DEL C.P.H. EN 253 PACIENTES												
No	LP/LT	B	AFP S LA	N	GGF	AR	TC	US	CIT	CH	HIS	OTR.
182	-	-	(-)	x				x		x	HPCa	
183	-	-	(+)(+)					x		x	HPCa	BA
184	-	-	(-)					x	x	NO	HPCa	
185	±	-	(+)(+)			x		x		x	-	
186	-	-	-	x	x					x	HPCa	
187	x	HPCa	(+)					(-)		x	HPCa	
188	x	HPCa	(+)			(-)		(-)		x	HPCa	
189	-	-	(-)	x				x		x	HPCa	
190	-	-	(+)		x			x		x	-	
191	-	-	(+)	x				x		x	HPCa	
192	-	-	(+)		x	(-)	x	x		x	-	
193	x	HPCa	(-)		x			(-)		x	HPCa	
194	-	-	(+)	x						NO	HPCa	
195	-	-	-	x						x	HPCa	
196	-	-	(+)(+)	x				(-)		x	HPCa	
197	±	(-)	(+)(+)		x	x				x	-	
198	-	-	(-)					x	x	x	HPCa	
199	-	-	(+)		x		x	x		NO	-	
200	-	-	(+)(+)		x			x		x	-	
201	x	HPCa	(-)		x			(-)		x	HPCa	
202	±	-	(+)(+)							x	-	AH
203	-	-	(-)	x						x	HPCa	
204	-	-	-	x						x	HPCa	
205	-	-	(+)	x				x		NO	HPCa	
206	-	-	(-)		x			x	x	x	HPCa	
207	-	-	(-)		x			x	x	x	HPCa	
208	-	-	(-)					x	x	x	HPCa	
209	-	-	(+)(+)				(-)	x	x	x	HPCa	
210	x	HPCa	(-)		x			(-)		x	HPCa	
211	x	HPCa	-		x			x		x	HPCa	
212	x	HPCa	(+)		x			(-)		x	HPCa	
213	x	CCa	(-)		x			x		x	CCa	
214	x	HPCa	(+)		x			(-)		x	HPCa	
215	x	HPCa	(-)		x			(-)		x	HPCa	
216	x	HPCa	(-)		x			x		x	HPCa	
217	x	HPCa	(-)					(-)		HCA	HPCa	
218	±	-	(+)			x		x		x	-	

TABLA I (Continuación)

DIAGNOSTICO DEL C.P.H. EN 253 PACIENTES

No	LP/LT	B	AFP S LA	N	GGF	AR	TC	US	CIT	CH	HIS	OTR.
219	x	HPCa	-		x			(-)		x	HPCa	
220	-	-	(+)(+)				x	x		x	-	AH
221	-	-	(+)(+)					x		x	-	AH
222	x	HPCa	(-)					(-)		x	HPCa	
223	-	-	(+)		x			x		x	-	
224	+	-	(+)(+)					x		x	-	AH
225	x	(-)	(-)					x	x	x	HPCa	
226	(-)	-	(+)(+)					x		x	-	
227	x	CCa	(-)		x			(-)		x	CCa	
228	-	-	(-)		x			x	x	x	HPCa	
229	-	x	CCa	-	x						NO	CCa
230	-	-	(-)		x			x	x	x	HPCa	
231	-	x	CCa	-	x	x	x	x			NO	CCa
232	-	-	(-)					x	x	x	HPCa	
233	-	-	-		x			x	x	x	HPCa	
234	-	-	(-)	x				(-)		x	HPCa	
235	-	-	(-)	x	x			(-)		NO	CCa	
236	-	-	(-)	x				(-)		x	HPCa	
237	-	x	HPCa	(-)	x		x	x		x	HPCa	
238	-	x	HPCa	-	x			x	(-)	x	HPCa	
239	-	x	CCa	(-)						NO	CCa	
240	-	x	HPCa	-			x	x		NO	HPCa	
241	-	x	HPCa	(-)	x	x		x		NO	HPCa	
242	-	-	(-)	x	x			(-)		x	HPCa	
243	-	x	HPCa	(-)				x	x	x	HPCa	
244	-	x	HPCa	(-)		x		x		x	HPCa	
245	-	x	HPCa	(-)		x		(-)		x	HPCa	
246	-	x	HPCa	-		x	(-)	x	x	NO	HPCa	
247	-	x	CCa	(-)	x			(-)		x	CCa	
248	-	-	(-)			x		x	x	x	HPCa	
249	-	-	(-)					x	x	NO	HPCa	
250	x	HPCa	-			(-)	(-)	x	x	x	HPCa	
251	-	x	HPCa	(-)	x	x	(-)	x	(-)	x	HPCa	
252	-	x	HPCaF(+)			x	x	(-)		NO	HPCaF	
253	-	-	-	x						NO	RABD	

ABREVIATURAS

No: Número de paciente; LP: Laparoscopia; LT: Lapatotomía;
B: Biopsia; AFP: Alfafetoproteína; S: Sangre; LA: Líquido
ascítico; N: Necropsia; GGF: ~~Gamm~~agrafía; AR: Arteriografía;
TC: Tomografía axial computadorizada; US: Ultrasonografía;
CIT: Citología de líquido ascítico; CH: Cirrosis; HIS:
Histología; OTR Otros datos diagnósticos; HPCa:
Hepatocarcinoma; CCa: Colangiocarcinoma; HPCa-COL:
Hepatocarcinoma con diferenciación colangiolar; ANGS:
Angiosarcoma; HPCaF: Hepatocarcinoma fibrolamelar; RABD:
Rabdomiosarcoma; HCA: Hepatitis crónica activa; AH: Ascitis
hemorrágica; BC: Biopsia costal; BA: Biopsia de adenopatía;
x: Prueba positiva; -: Prueba no hecha; (-): Prueba negativa;
+: Prueba dudosa; (+): Alfa fetoproteína positiva.

H.P.Ca. fibrolamelar (biopsia laparotómica), el angiosarcoma (biopsia laparoscópica) y los 10 colangiocarcinomas (2 biopsias laparotómicas, 7 laparoscópicas, 1 necropsia), además del rhabdiosarcoma ya mencionado.

En 55 casos el diagnóstico no pudo ser confirmado histo- o citológicamente. En estos casos exigimos para aceptar el diagnóstico de C.P.H. la combinación de demostración de una lesión hepática focal con positividad de la AFP o con tasas de ésta en sangre superiores a los 500 ng/ml. Este hecho justifica que la totalidad de los pacientes incluidos por estos criterios sean probablemente H.P.Ca. En todos estos pacientes, excepto en 4, existía simultáneamente una cirrosis hepática, lo que refuerza la probabilidad del diagnóstico de C.P.H. Solo en 4 faltaba esta hepatopatía, pero en uno había una hepatitis crónica activa. En 7 de estos 55 pacientes sin filiación histológica del tumor, existía una ascitis hemorrágica o un hemoperitoneo que abogaba por el diagnóstico de H.P.Ca.

La lesión hepática focal fue visualizada por laparoscopia en 34 ocasiones, por arteriografía hepática en 17, por gammagrafía en 29, por tomografía axial computadorizada en 8 y por ultrasonografía en otras 14. Habitualmente (40 casos) la lesión focal fue demostrada por más de una de las técnicas mencionadas.

2.1.1.1.-CRITERIOS HISTOLOGICOS

2.1.1.1.1.-HEPATOCARCINOMA (H.P.Ca.)

Siguiendo a EDMONDSON (7, 27) interpretamos como H.P.Ca. los tumores hepáticos formados por proliferación de células tumorales que conservan cierta semejanza con los hepatocitos. Según el grado de dediferenciación, la similitud con las células hepáticas normales y su forma de asociarse entre sí es diferente.

En los tumores de menor malignidad, la morfología y la estructura de sus células recuerdan a las de los hepatocitos normales. El citoplasma conserva su caracter granular y eosinofílico y el núcleo es grande, su membrana es gruesa y contiene nucleolos basófilos de tamaño mayor de lo usual (FIGURA 1).

Cuando la dediferenciación tumoral es mayor, los núcleos celulares son muy hipercromáticos y de tamaño mayor al usual y albergan a un nucleolo prominente. El citoplasma sigue siendo amplio, granular, eosinofílico y frecuentemente con bilis. A pesar de esos cambios, conservan de las células hepáticas normales su morfología poliédrica y la nitidez de sus bordes (FIGURA 2).

En los tumores más anaplásicos o pobremente diferenciados, predominan las variaciones citológicas. Los núcleos son hipercromáticos, poseen nucleolos prominentes y la relación núcleo/citoplasma es alta en la mayoría de las

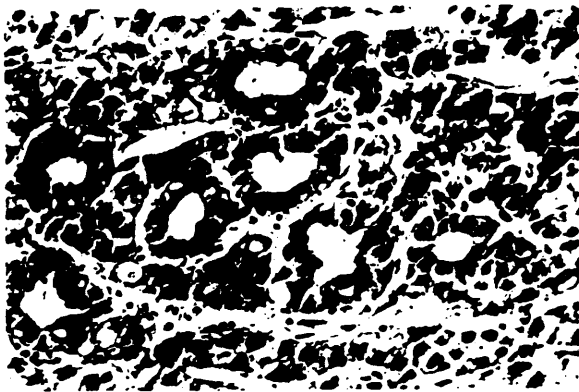


FIGURA 1.- HEPATOCARCINOMA TRABECULOACINAR BIEN DIFERENCIADO. LOS HEPATOCITOS NEOPLASICOS CONSERVAN SU CARACTER GRANULAR CITOPASMICO Y LOS NUCLEOS, AUNQUE ANISOCARIOTICOS, MUESTRAN NUCLEOLOS PROMINENTES. LA DISPOSICION ARQUITECTURAL ADOPTADA ES DEL TIPO MIXTO, TRABECULAR Y ADENOMATOSO, (H&E, x120).



FIGURA 2.- HEPATOCARCINOMA TRABECULAR Y SÓLIDO, MODERADAMENTE DIFERENCIADO. LA RELACIÓN NÚCLEO/CITOPLASMA ESTÁ AUMENTADA Y SE MANTIENEN LAS CARACTERÍSTICAS DEL TEJIDO HEPÁTICO: TRABÉCULAS MULTICELULARES, REVESTIMIENTO ENDOTELIAL (IZQUIERDA) Y NITIDEZ DE LOS BORDES POLIÉDRICOS DE LOS HEPATOCITOS NEOPLÁSICOS. SE OBSERVAN MITOSIS. (H&E, x120)

células. En ocasiones es difícil de determinar el origen histogenético de esas células debido a la intensa anaplasia que origina gigantismo celular, anisocitosis y anisocariosis. En estos casos se ha de recurrir a otros criterios microscópicos.

Otro caracter tumoral utilizado como criterio de diagnóstico histológico del H.P.Ca. fue la disposición de las células. En los más diferenciados, las células tumorales se agrupan en trabéculas de pocas capas de células o en imágenes rosetoides (acini), sin embargo, en los algo más indiferenciados forman cordones o masas sólidas que contienen hasta 20 o 30 filas de células. Entre las trabéculas, acinis o masas sólidas se reconocen espacios vasculares, similares a los sinusoides, con revestimiento endotelial, lo que remeda la estructura del tejido hepático no neoplásico.

Cuando el tumor no estaba bien diferenciado, utilizamos el hallazgo de invasión vascular para diferenciarlo de los adenomas. El H.P.Ca. es un tumor con una gran tendencia a la invasión de los vasos portales y aferentes (FIGURA 3).

Otros datos microscópicos de utilidad para reconocer el origen hepatocelular de la neoplasia fue la presencia de productos de estas células, tales como la bilis -ya mencionada- la hialina de Mallory, los globos de alfa-1-antitripsina, la alfa-fetoproteína, etc. Para identificar estos productos ha sido útil el empleo de técnicas

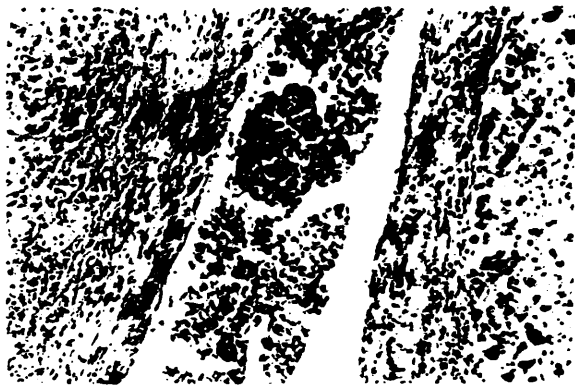


FIGURA 3.- INVASIÓN VASCULAR. LA LUZ ARTERIAL SE ENCUENTRA PARCIALMENTE OCUPADA POR UN CRECIMIENTO HEPATOCITARIO SÓLIDO. (H&E, x48).

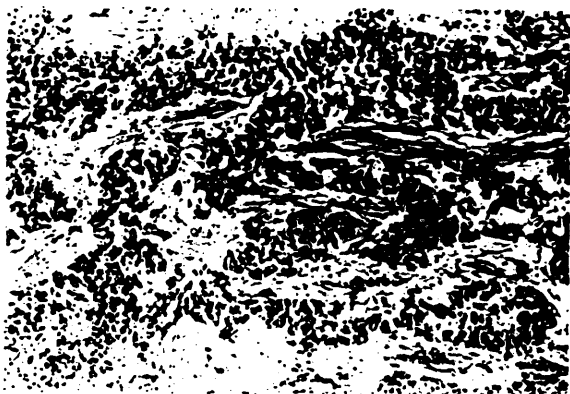


FIGURA 4.- HEPATOCARCINOMA FIBROLAMELAR. SE OBSERVAN GRUPOS DE HEPATOCITOS ACIDÓFILOS SEPARADOS ENTRE SÍ POR HACES GRUESOS DE COLÁGENA, HIALINOS Y ACELULARES. (H&E, x48).

histoquímicas, inmunohistoquímicas especiales o del estudio ultraestructural. La búsqueda de estos datos, además de la demostración de la ausencia de membrana basal, fue de interés para diferenciar los H.P.Ca. con arquitectura acinar o pseudoglandular de los colangiocarcinomas.

En 127 de los casos se pudo valorar el grado de anaplasia del tumor, lo cual se hizo siguiendo a EDMONDSON (7). A los grados I-II pertenecían 41 pacientes (32.3%); al III, 66 (52%) y al IV, los 20 restantes (15.7%).

2.1.1.1.2.-HEPATOCARCINOMA FIBROLAMELAR (28, 29)

Este tipo de tumor lo hallamos en uno de los casos con tipificación histológica. Las células hepáticas eran grandes, poligonales, con amplio citoplasma muy eosinofílico y núcleo redondo u oval con nucleolos prominentes. En su citoplasma había abundante bilis. Estas células se agrupaban en trabéculas o nódulos separados por un denso estroma conectivo escasamente celular y con fibras colágenas dispuestas en láminas paralelas (FIGURA 4).

2.1.1.1.3.-COLANGIOCARCINOMA

Este tipo de tumor fue diagnosticado en 10 ocasiones. Este diagnóstico se basó en su carácter de adenocarcinoma convencional y en la exclusión de su naturaleza metastásica. Esto es, por la existencia de células cuboides o columnares atípicas dispuestas en cordones y/o pseudoglandulas y/o papilas, separadas por membrana basal de abundante estroma

fibroso. Frecuentemente mostraron positividad con el PAS de su citoplasma o de su borde luminal. Obviamente carecían de bilis y con frecuencia penetraban en pequeños capilares linfáticos o vasculares portales, utilizando su membrana basal como revestimiento (FIGURA 5).

2.1.1.1.4.-ANGIOSARCOMA (Hemangiosarcoma)

Lo hallamos en un caso y su diagnóstico se sustentó en la presencia de un tumor constituido por células fusocelulares endoteliales malignas que formaban crecimientos sólidos y espacios sanguíneos sinusoidales. Estas células endoteliales eran de mayor tamaño que las normales, tenían núcleo hipercromático y eran frecuentes las mitosis. Se demostró positividad para el factor VIII en las células tumorales por técnica inmunohistoquímica (peroxidasa-antiperoxidasa) (FIGURA 6).

2.1.1.1.5.-RANDOMIOSARCOMA

Lo hallamos también en un solo caso. Estaba constituido por una neoformación de células atípicas, alargadas o fusiformes y otras muchas más pequeñas y de escaso citoplasma. Había también células de mayor tamaño, de citoplasma eosinofílico, núcleo grande, redondo u oval. En las células alargadas el núcleo ocupaba una posición central o terminal. Con tinción de hematoxilina del ácido fosfotúngstico de Mallory se hallaron estriaciones transversales citoplásmicas (26) (FIGURA 7A, 7B).

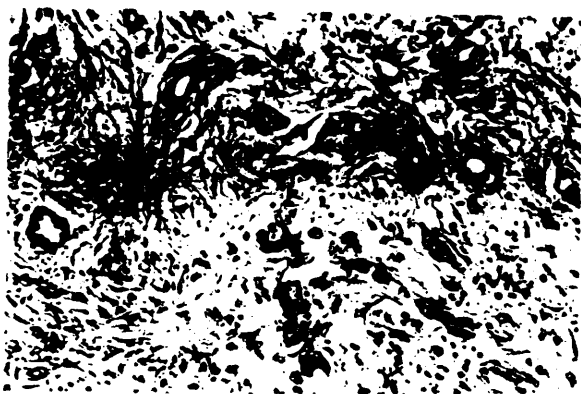


FIGURA 5.- COLANGIOMACARCINOMA. SEUDOGUÁNDULAS Y CORDONES DE CÉLULAS EPITELIALES INMERSAS EN ABUNDANTE ESTROMA FIBROSO INDUCIDO POR EL TUMOR. COMPARESE ESTAS ESTRUCTURAS TUMORALES ATÍPICAS CON LA DE UN DUCTO BILIAR NORMAL (ÁNGULO SUPERIOR IZQUIERDO). (H&E, x100).

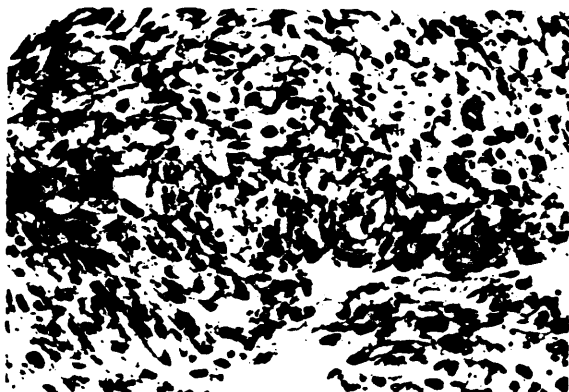


FIGURA 6.- ANGIOSARCOMA. CRECIMIENTO NEOPLÁSICO FUSOCELULAR ATÍPICO. MEDIANTE TÉCNICA DE INMUNOPEROXIDASA SE DEMOSTRÓ LA PRESENCIA DEL FACTOR VIII EN LOS CITOPLASMAS NEOPLÁSICOS (PAP, x400).

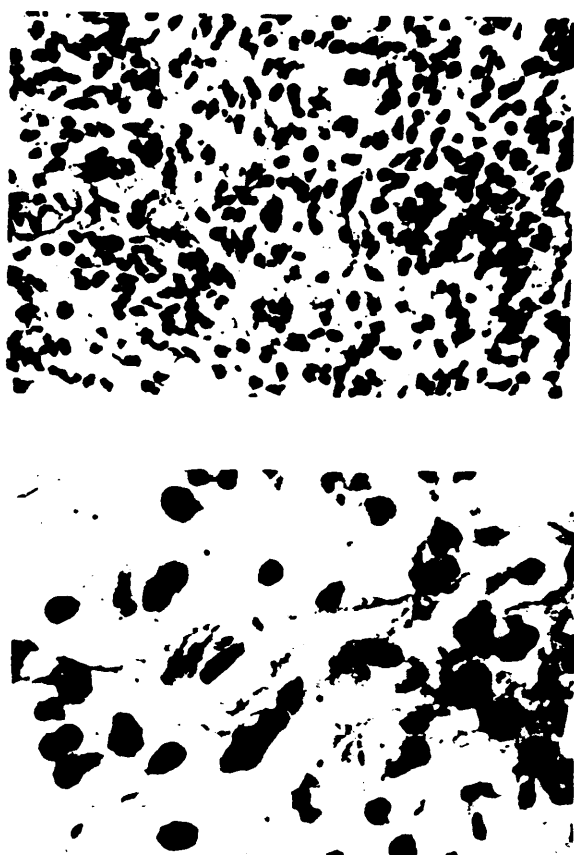


FIGURA 7.- RABDOMIOSARCOMA. CÉLULAS FUSIFORMES ENTRECruzADAS IRREGULARMENTE (A), ENTRE LAS CUALES EXISTEN FORMAS ALARGADAS CON CITOPLASMA ACIDOFÍLICO Y AMPLIO (RABDOMIOBLÁSTOS ATÍPICOS) (B), (H&E, x48, A; x480, B).

2.1.1.2.-CRITERIOS CITOLOGICOS (30)

El diagnóstico citológico en los casos de H.P.Ca. bien diferenciado se basó en el hallazgo de células hepáticas agrupadas en cordones gruesos o globos celulares. Se trataba de células de tamaño normal, poliédricas, con núcleo central, regular o uniforme, que recordaban a las células hepáticas regenerativas, aunque el cociente núcleo/citoplasma estaba aumentado. El citoplasma era menos abundante que el de las células hepáticas benignas y los nucleolos eran poco prominentes. Frecuentemente contenían granos intracitoplásmicos de bilirrubina que se teñían de verde amarillento por Papanicolau. En ocasiones había trombos biliares entre las células (FIGURA 8).

En los casos de tumores pleomórficos, las células aparecían aisladas o formando pequeños grupos pero no trabéculas. El tamaño y la forma de las células era variada pero en general eran grandes y eventualmente gigantes y multinucleadas. El citoplasma era amplio y el núcleo excéntrico, grande, a veces múltiple, y con nucleolos prominentes. Era raro que el citoplasma poseyera gránulos de bilirrubina.

En los tumores H.P.Ca. mal diferenciados las células aparecían aisladas, con núcleo grande, redondeado u oval y nucleolo prominente. El citoplasma era escaso y el cociente núcleo/citoplasma estaba muy aumentado. No era rara la presencia de células multinucleadas, pero sí la de bilis



FIGURA 8.- CITOLOGÍA. HEPATOCARCINOMA BIEN DIFERENCIADO.
CORDONES GRUESOS DE CÉLULAS HEPÁTICAS CON NÚCLEO GRANDE
E HIPERCROMÁTICO. (PAPANICOLAU, x200)

intra o extracelular. Estas células pueden recordar los hepatocitos de la cirrosis hepática pero el cociente núcleo/citoplasma es más alto y son frecuentes las mitosis.

2.1.2.-CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LESION HEPATICA FOCAL

2.1.2.1.-GAMMAGRAFIA HEPATICA

En los estudios estáticos, interpretamos como imágenes sospechosas de lesiones focales, ocupantes de espacio, cuando se reconocieron áreas no captadoras del radiofármaco (^{99m}Tc) (31). Dada la inespecificidad de estas imágenes, intentamos que este hallazgo fuera soportado por alguna otra técnica (arteriografía, ultrasonografía, laparoscopia, etc.) o por algún otro dato clínico o evolutivo. Tan solo en una de las 29 ocasiones en que la gammagrafía hepática mostraba una lesión ocupante de espacio, ésta no fue confirmada por otra técnica, sin embargo, en este caso existía una cirrosis hepática y un hemoperitoneo espontáneo, además de la positividad de la AFP.

En los estudios dinámicos consideramos sugestivo de H.P.Ca la aparición de radioactividad en una zona hepática 2 a 4 segundos después de la visualización inicial de la aorta abdominal ("mancha tumoral").

2.1.2.2.-ULTRASONOGRAFIA

Se estableció la sospecha de lesión focal maligna ante el hallazgo de uno de los tres patrones

ecográficos siguientes: a) imagen nodular con ecoestructura interna homogénea o heterogénea y con ecogenicidad menor, similar o superior a la del resto del parénquima del que puede estar o no separado por una zona más sonoluciente. b) Zonas de mayor o menor extensión, mejor o peor delimitadas con una ecogenicidad distinta al resto del parénquima. c) Imágenes combinadas de las dos anteriores (FIGURA 9A y 9B). Este estudio se realizó en 76 pacientes.

2.1.2.3.- TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADORIZADA

Se consideraron sospechosas de tumor hepático las áreas hipodensas, sólidas, únicas o múltiples y de contornos lobulados, irregulares o mal definidos. Igualmente sugestivos de cáncer hepático son las lesiones que se contrastan al máximo tras la embolada de contraste en la fase arterial pero que al llegar la fase portal pierden esa densidad (FIGURAS 10 y 11).

2.1.2.4.-LAPAROSCOPICOS

Interpretamos como característico del H.P.Ca. la presencia de una masa (o nódulos) que protuye sobre la superficie nodular de una cirrosis hepática (32). Tanto su tamaño como su número puede ser variable pero no debe estar umbilicada o deprimida en su cúspide. Típicamente ha de contrastar por su estructura, coloración, superficie y vascularización del resto del parénquima hepático. Es también muy sugestivo el hallazgo de gruesos vasos venosos, de curso



FIGURA 9A

LESION HIPOECOGENICA EN LOBULO HEPATICO DERECHO QUE CORRESPONDE A UN HEPATOCARCINOMA DE PEQUEÑO TAMAÑO (3 CMS). CORTE LONGITUDINAL DEL LOBULO DERECHO.



FIGURA 9B

MASA SOLIDA EN EL LOBULO HEPATICO IZQUIERDO, HETEROGenea, CON HALO PERIFERICO HIPOECOGENICO DE 9 CMS, QUE CORRESPONDE A UN HEPATOCARCINOMA ASENTANDO SOBRE HIGADO NO CIRROTICO.

-37-



IMAGEN DE HEPATOCARCINOMA EN LA TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTA-
RIZADA. ÁREA DE BAJA DENSIDAD QUE OCUPA GRAN PARTE DEL
LOBULO HEPATICO DERECHO.

FIGURA 10



tortuoso o irregular, no usuales en el hígado no tumoral. Su presencia fue la principal causa de que la lesión quedara sin confirmación histológica (FIGURAS 12, 13 y 14).

2.1.2.5.-ARTERIOGRAFICOS

Tomamos como signos sugestivos de C.P.H. la presencia de áreas intrahepáticas hipervascularizadas por neoformación vascular donde las arterias presentan irregularidades y amputaciones, además de aparecer rechazadas o arqueadas. En la fase venosa es sugestiva la presencia de fistulas arterio-venosas, las trombosis venosas y la llamada mancha tumoral (33) (FIGURAS 15 y 16).

2.1.3.-DIAGNOSTICO DE LA HEPATOPATIA NO TUMORAL

Se realizó siguiendo los criterios convencionales, universalmente aceptados (6).

2.2.-ESTUDIO DE LOS PACIENTES

Se realizó siguiendo un protocolo previamente elaborado que se intentó completar en todos los pacientes. Tan solo en los enfermos ingresados por urgencia, fallecidos antes de ser cumplimentado o en situación clínica que lo dificultara o contraindicara, el protocolo no siempre se realizó. El protocolo inicial ha ido siendo modificado (en general ampliado) con los años a medida que el centro ha dispuesto de nuevas técnicas de estudio.



FIGURA 12.- LAPAROSCOPIA. HEPATOCARCINOMA DE TIPO NODULAR SOBRE HÍGADO CIRRÓTICO.

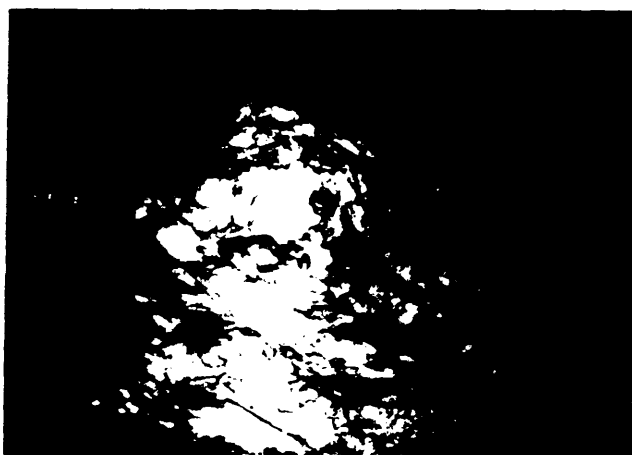


FIGURA 13.- HEPATOCARCINOMA TIPO EXPANSIVO SOBRE HÍGADO CIRRÓTICO. SE OBSERVA UNA MASA TUMORAL, PROMINENTE, IRREGULAR, LUBULADA, CON GRUESOS VASOS VENOSOS EN SU SUPERFICIE DE ASPECTO VARICOSO.

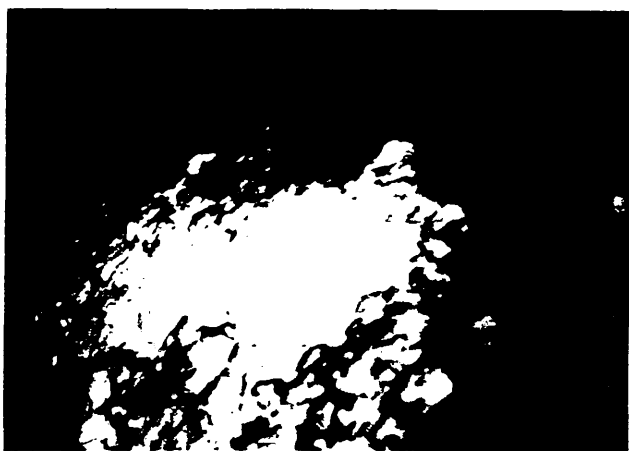


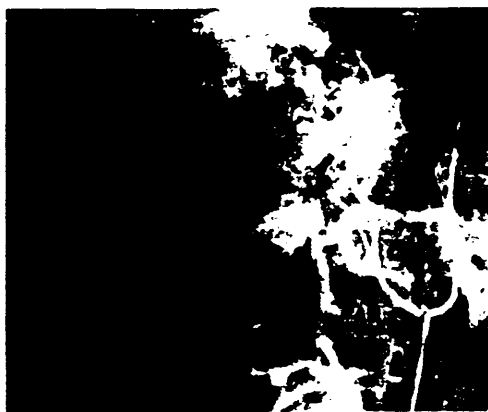
FIGURA 14.- HEPATOCARCINOMA DE TIPO INFILTRATIVO. AMBOS LOBULOS HEPÁTICOS SE ENCONTRABAN INFILTRADOS POR TEJIDO TUMORAL. LA SUPERFICIE HEPÁTICA ESTABA TAPIZADA POR UNA DENSA RED VASCULAR VENOSA, EVENTUALMENTE VARICOSA. EN ALGUNAS ZONAS SE APRECIABA AREAS BLANQUECINA DE TEJIDO TUMORAL.



HEPATOCARCINOMA EN LOBULO HEPATICO DERECHO. AREA HIPERVASCULARIZADA POR ARTERIA HEPATICA DE CALIBRE AUMENTADO. VASOS DESPLAZADOS, ARQUEADOS, IRREGULARES. FISTULAS ARTERIO-VENOSAS.

FIGURA 15

FIGURA 16



MULTIPLES AREAS INTRAHEPATICAS CON LAS IMAGENES DE MANCHA TUMORAL.

Este protocolo incluye, además de los datos de filiación personal, antecedentes de ictericia, alcoholismo, fármacos o exposición a tóxicos, profesiones, sintomatología actual, hallazgos en la exploración física, fibroendoscópicos, gammagráficos, ultrasonográficos, en la tomografía computadorizada, laparoscópicos, arteriográficos, citológicos e histológicos. En él recogíamos también los datos hematológicos, SMAC, electroforesis, inmunoelectroforesis, alfa-fetoproteína (AFP), marcadores del virus de la hepatitis B y del agente delta, porfirinas urinarias, beta-2-microglobulina (B2MG), alfa-1-antitripsina, anticuerpos antimúsculo liso, antimitocondriales y antinucleares y ferritina. Por último, recoge este protocolo el tratamiento realizado y la evolución del paciente.

2.3.-MÉTODOS ANALÍTICOS

2.3.1.-Hematológico y SMAC-12 por métodos automáticos rutinarios de laboratorio (Technicon 12/60 Autoanalyzer). Como los márgenes de la normalidad y las unidades en que esos datos se expresan han cambiado a lo largo de los años -en especial las actividades enzimáticas- hemos expresado éstas en veces de ascenso sobre las tasas máximas normales. La actividad de la protrombina fue determinada por el método de Quick.

2.3.2.-Electroforesis de las proteínas séricas en

acetato de celulosa y la inmunolectroforesis en placas de agarosa (Immunolectrofilm; Kallestad, Austin TX78746) al 1.5%, pH 8.6, buffer de barbital y acida sódica al 0.1%. Se emplearon antisueros monovalentes IgA, IgG e IgM, kappa y lambda de la casa Behring obtenidos de conejos.

2.3.3.-La AFP fue determinada durante los primeros años por inmunodifusión y solo recientemente por radioinmunoanálisis de doble anticuerpo con un kit comercial ("Pharmacia AFP RIA.100" Uppsala. Suecia). Con este último las tasas halladas en los controles sanos fueron inferiores a 10 ng/ml y el rango de medición en las muestras sin diluir varía entre 10 y 1000 ng/ml. El coeficiente de variación intraensayo es menor del 8%.

2.3.4.-Los marcadores del virus de la hepatitis B se han determinado con diferentes técnicas. Durante los últimos años se ha realizado por radioinmunoanálisis empleando para ello los "kit" comercializados por Abbott Laboratory. North Chicago Il. El HbsAg con "AUSRIA II"; los Anti-HBs con "AUSAB"; El HBeAg con "ABBOTT HBeTH" y los Anti-HBe con "CORAB". El DNA VHB en suero se hizo por hibridación "dot-blott" (34). Los anticuerpos Anti-agente delta, mediante el "kit" comercial anti-delta de Abbott.

La determinación del DNA-VHB en suero lo realizamos en 20 pacientes con CPH y negatividad del HbsAg en sangre. Para ello utilizamos el método de hibridación "spot blot"

modificado por Water y col. (Hepatology,1987;7:557-562). Empleamos una sonda DNA-VHB recombinante marcada con ^{32}P -dCTP mediante la técnica de "nick translation". El suero de los enfermos (5 μl) se incubó durante 10 minutos a 70°C con el mismo volumen de solución desnaturalizante (10xSSC; 2N NaOH; 15%(v/v) formaldehído). Esta mezcla se depositó sobre una membrana de nitrocelulosa colocada en un sistema "dot blot". Una vez seca la membrana al aire, las manchas residuales se neutralizaron mediante la inmersión del filtro en 1M TRIS HCl (pH 7.6), 0.5M ClNa, durante 5 minutos. Una vez secas, el DNA retenido en las membranas se fijó a ellas manteniéndolas en el horno a 80°C durante dos horas. Con el fin de eliminar de las membranas todos aquellos puntos que pudieran fijar inespecíficamente DNA, se sometieron éstas a prehibridación a 68°C durante 12 horas en líquido de prehibridación formado por 6xSSC, 10mM EDTA, 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de DNA desnaturalizado de esperma de salmón y 0.1% (p/v) de cada uno de los siguientes reactivos: Ficoll 400, polivinilpirrolidona, albúmina sérica bovina y dodecilsulfato sódico. Tras esta fase las manchas fueron hibridizadas exponiéndolas durante 48 horas a 68°C a la solución que contenía la sonda DNA-VHB- ^{32}P desnaturalizado por el calor. Con el fin de eliminar todo el DNA-VHB- ^{32}P no hibridizado, las manchas resultantes fueron lavadas dos veces, durante dos minutos, en 2xSSC, 0.1% (p/v) dodecilsulfato sódico y en 1xSSC, 0.5%(p/v) dodecilsulfato sódico, durante dos horas más, a 68°C . Tras ello realizamos

una autorradiografía de la membrana, sobre placa Kodak XAR-5, a -80°C, durante 48 horas.

2.3.5.-Las porfirinas urinarias se determinaron, siguiendo a GAJDOS et al. (35) y HOLTI et al. (36), mediante técnicas de extracción y partición de solventes. En los casos en que individualizamos las diversas carboxil-porfirinas, ello lo realizamos por cromatografía en capa fina de silicagel de sus ésteres metílicos y análisis fluorométrico de los cromatogramas (37).

2.3.6.-La tasa sérica de B2MG se determinó por radioinmunoanálisis (Phadebas beta-2 microtest, Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Suecia).

2.3.7.-La tasa sérica de Alfa-1-Antitripsina se determinó por inmunodifusión (Nor. Partigen alpha-1-Antitrypsin; Behringwerke AG Marburg, Alemania). Valores normales entre 150 y 280 mg/dl.

2.3.8.-Los anticuerpos no órganoespecíficos (antinucleares, antimitocondriales y antimúsculo liso) se detectaron con técnicas de inmunofluorescencia indirecta, siguiendo a Roitt y Doniach (38).

2.3.9.-Ferritina fué determinada por RIA en fase sólida (Tandem-R FER, Hybritech, Europa S.A.). La concentración de ferritina mínima detectable es de 1 ng/ml,

su coeficiente de variación intraensayo inferior a 5% y el grado de recuperación de la ferritina añadida al suero del 95 al 98%. Las tasas medias de ferritina sérica normal oscilaron entre los 24 y 522 ng/ml en el hombre, entre 13 y 169 ng/ml en las mujeres de menos de 50 años y entre 24 y 282 ng/ml en las de mas de esa edad.

2.4.-METODOS INSTRUMENTALES

2.4.1.-GAMMAGRAFIA HEPATICA

Fue realizada con una gammacámara Auger con sistema multiimagen conectada a un sistema de procesamiento de los datos obtenidos con ella.

Como radiofármaco se empleó casi exclusivamente el sulfuro coloidal ^{99m}Tc (5 mCi i.v.). en los estudios estáticos se obtuvieron imágenes del hígado, transcurridos 15 minutos, en proyección antero-posterior, lateral derecha y postero-anterior con acumulación de 500.000 cuentas por imagen. Para los estudios dinámicos -angiogammagrafía- se obtuvieron imágenes durante 60 segundos con intervalos de 2 segundos entre cada imagen. El hígado normal comienza a visualizarse a partir de 8-10 segundos desde la aparición de la aorta abdominal.

2.4.2.-ULTRASONOGRAFIA

Han sido realizadas con un ecógrafo Philips (modelo SDR, 1550xP) de tiempo real y con escala de grises, con transductor enfocado de 13 mm. de diámetro y 2.5 MHz de frecuencia.

Se realizaron cortes transversales a nivel de epigastrio, haciendo rotar el transductor 180° entre ambos márgenes costales y cortes longitudinales subcostales comenzados con un movimiento sectorial seguido con un

desplazamiento simple del transductor. La exploración se hizo habitualmente con el paciente en decúbito supino y en apnea inspiratoria.

2.4.3.-TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADORIZADA

Se utilizó un CT 9800 de General Electric, de tercera generación, con un alto poder de resolución, que permite tiempos muy cortos (2 segundos) y la realización de estudios dinámicos. Todos los pacientes fueron explorados en decúbito supino y se practicaron cortes en el hígado de un centímetro de espesor, separados entre sí por otro centímetro. Cortes mas finos se hicieron cuando interesó aumentar la resolución de la imagen. Con este mismo fin se realizaron cortes rápidos tras la inyección intravenosa, en embolada, de contraste radiológico.

2.4.4.-OBTENCION Y PROCESAMIENTO DE MUESTRAS POR FUNCION ASPIRATIVA CON AGUJA FINA PARA ESTUDIO CITOLOGICO

En 20 casos se tomaron biopsias percutáneas aspirativas con aguja fina, tomadas tras localizar el tumor por ultrasonografía o TAC. La aguja de 0.6 mm. de diámetro se adosa a una jeringuilla de 20 ml. y ello a un tirador "Cameco" que facilita la aspiración. La aguja se introduce en la masa sospechosa y se realiza la aspiración mientras permanece en la lesión. A continuación se libera el vacío y se extrae la aguja. Tras ello su contenido se vació sobre cristales "portas" y se extiende con el borde de otros.

El material se fijó durante 30 minutos con alcohol etílico y teñido con Papanicolau (39, 40). Algunas muestras se tñieron por el método Panóptico Rápido Q.C.A. para valorar si la muestra era representativa o no.

2.4.5.-LAPAROSCOPIA

Fue realizada en todos los casos siguiendo la técnica habitual en nuestro Servicio y previamente descrita con detenimiento (31), utilizando para ello un Fotolaparoscopio Richard Wolf. Bajo control laparoscópico se tomó biopsia hepática de las lesiones. Se intentó tomar las muestras de nódulos o áreas nodulares poco vascularizadas. A pesar de ello, en algunos casos, la cantidad de vasos apreciados sobre los nódulos fue tan grande que la biopsia no fue ser posible. En algunos casos preferimos tomar las biopsias de nódulos más pequeños que en general poseían menor densidad de vasos. Para tener un control visual más estrecho de las zonas biopsiadas, preferimos la toma de las biopsias con pinzas de Robert-Hess que con aguja. Muestras precauciones a la hora de tomar las muestras fueron la causa principal de que algunas de esas biopsias fueran negativas. En ocasiones la biopsia no se tomó del nódulo tumoral, cuya naturaleza era obvia, sino sobre el parénquima no tumoral con el fin de etiquetar adecuadamente la hepatopatía acompañante (hepatitis crónica, hepatopatía alcohólica, hemocromatosis, hígado normal, etc.).

De forma rutinaria todas las biopsias fueron examinadas bajo luz ultravioleta en busca de fluorescencia roja propia de los depósitos hepáticos de porfirinas (41).

2.4.6.-PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS DE TEJIDO HEPATICO PARA ESTUDIO HISTOLOGICO

El tejido obtenido por biopsia hepática fue procesado de forma rutinaria y tefido con hematoxilina y eosina, tricrómico de Masson, PAS, Wilder para reticulina y Perls.

2.4.7.-ARTERIOGRAFIA DEL TRONCO CELIACO

Se realizó con la técnica clásica de SELDINGER (42). A través de la arteria femoral se cateterizan las arterias celiacas y mesentérica superior y en general se inyectaron independientemente. Se emplearon unos 70 ml. de Renografin. Tras la inyección se realizó una toma seriada de placas radiográficas a razón de 2 placas/segundo durante 4 segundos, luego 1/segundo durante otros 4 segundos, para terminar con una cada 2 segundos durante 15 segundos. Eventualmente se realizaron embolizaciones de la arteria hepática mediante la inyección de espongotan.

2.5.-METODOS ESTADISTICOS

Los datos han sido expresados frecuentemente en forma de la media \pm una desviación estandar. Comparaciones entre las medias se realizaron mediante la prueba de la t de

Student. La significación de las relaciones entre variables cualitativas se calculó por la prueba de la χ^2 con corrección de Yates (43).

La sensibilidad de la prueba diagnóstica fué determinada por la fórmula: $SE = PV / PV + NF$; donde SE= sensibilidad, PV= resultados positivos verdaderos y NF= resultados negativos falsos. La especificidad de las pruebas diagnósticas se calculó por la fórmula: $ES = NV / PF + NV$; donde ES= especificidad de la prueba, PF= resultados positivos falsos y NV= resultados negativos verdaderos.

IV) RESULTADOS

1.-INCIDENCIA/PREVALENCIA

La evaluación de la incidencia o prevalencia del C.P.H. la realizamos mediante diversos criterios. Tomamos como C.P.H. todos aquellos que tenían confirmación histológica o citológica, o bien, que careciendo de esa confirmación reunían los criterios indicados anteriormente. Ello significa que sin duda, excluimos pacientes con C.P.H. en quienes no fue posible llegar a la confirmación definitiva del diagnóstico. La prevalencia e incidencia fue referida a la población del área atendida por el Hospital aunque es bien sabido que se trata de áreas no cerradas sino abiertas, por lo que pacientes de nuestro área han podido ser diagnosticados en otros hospitales y no figurar en esta serie y, por el contrario, pacientes de otras áreas o provincias han sido diagnosticados en nuestro Hospital y referidos en esta serie. Ello son factores que contribuyen a introducir un cierto error al evaluar la incidencia del tumor. Hemos valorado también la prevalencia del C.P.H. en el material de autopsia. Aparentemente ello pudiera ser un medio fiel de

expresarnos la evolución de este tumor a lo largo de los años. Sin embargo, en un país como el nuestro en el que la autopsia no se realiza de forma rutinaria, cabe esperar factores distorsionantes. Así, por ejemplo, es posible que los médicos, ante la sospecha de un C.P.H. insistan más en conseguir la autorización familiar para la autopsia que si el fallecimiento esperado del paciente se atribuye a otra causa más común. Para obviar los factores que facilitan o dificultan la obtención de esos permisos, se ha empleado la referencia al número de cánceres malignos de toda índole diagnosticados en autopsia. Por último, empleamos como parámetro para valorar los cambios en la incidencia del C.P.H. su hallazgo en la laparoscopia.

1.1.-INCIDENCIA DEL C.P.H.

Entre el año 1.973 y finales de 1.985 se han diagnosticado en el Hospital "1º de Octubre", de la Universidad Complutense de Madrid, 253 pacientes con C.P.H. La figura recoge el número de pacientes que anualmente fue diagnosticado de C.P.H. La población atendida por este Hospital ha sido de unas 660.000 personas durante los años 70 y en la actualidad es de unas 700.000. La incidencia del C.P.H. en nuestro centro ha sido de $3\pm 0.87/100.000/\text{año}$, pero ha oscilado mucho a lo largo de estos 12 años. Durante la primera etapa, entre 1.974 y 1.976, observamos un aumento progresivo de la incidencia desde el $2.7/100.000/\text{año}$ hasta el

5.15/100.000/año. A partir de ese momento, el número anual de pacientes diagnosticados descendió progresivamente hasta 1.980-1.981. La incidencia, que en 1.976 había alcanzado el 5.15/100.000/año, fue descendiendo hasta el año 1.981 en que se situó en 1.75 C.P.H./100.000/año. De nuevo, a partir del último año mencionado, estamos asistiendo a un aumento progresivo de la incidencia del diagnóstico de este tumor, de manera que en 1.985, último en el que incluimos pacientes, la incidencia fue del 3.0/100.000 habitantes/año.

1.2.-FRECUENCIA DEL DIAGNOSTICO DEL C.P.H. EN RELACION CON EL NUMERO DE PACIENTES INGRESADOS

Entre Abril de 1.974 y el mismo mes de 1.984 ingresaron en el Hospital "1º de Octubre" 204.036 pacientes. De ellos, en 199 se diagnosticó un C.P.H.. Ello supone una prevalencia de este tumor del 0.97/1.000 ingresos.

1.3.-PREVALENCIA DEL C.P.H. EN AUTOPSIAS Y EN RELACION CON EL NUMERO DE CIRROSIS Y DE TUMORES MALIGNOS (TABLA IIA)

Entre los años 1.974 y finales del 85 se realizaron en nuestro Hospital 1.234 autopsias de adultos (102.8±20.5/año). Entre esas autopsias existían 169 cirrosis hepáticas (13.7%) y 417 tumores de todo tipo (33.8%), de los cuales 63 (15.1%) eran C.P.H. (51/1.000 autopsias). De éstos, 52 asentaban sobre una cirrosis (82.5%). El periodo de observación no ha sido lo suficientemente amplio como para

TABLA II A

VARIACION ANUAL DE LA INCIDENCIA DE LA CIRROSIS HEPATICA,
TUMORES MALIGNOS Y C.P.H. EN AUTOPSIAS DE ADULTOS

AIOS	(A)	CH	CH/A	CPH	CPH/A	TMG	CPH/TMG	CPH/CH
	n	n	%	n	%	n	%	%
1974	97	10	10.3	8	8.2	31	25.8	80.0
1975	109	8	7.3	3	2.7	31	9.7	37.5
1976	122	17	13.9	6	4.9	46	13.0	35.3
1977	114	9	7.9	5	4.4	56	8.9	35.5
1978	138	19	13.7	6	4.3	37	16.2	31.6
1979	113	10	8.8	6	5.3	37	16.2	60
1980	107	19	17.7	4	3.7	37	10.8	21
1981	65	7	10.8	4	6.1	19	21	57
1982	73	18	24.6	4	5.5	20	20	22
1983	84	18	21.4	9	10.7	25	36	50
1984	104	19	18.3	4	3.8	43	9.3	21
1985	108	15	13.9	4	3.7	35	11.4	26.7
M±	102.8	14.1	14.05	5.2	5.3	34.7	16.5	41.5
DE	20.5	4.8	5.5	1.8	2.2	10.6	8.1	18.9

TABLA II B

VARIACION TRIANUAL DE LA INCIDENCIA DE LA CIRROSIS HEPATICA,
TUMORES MALIGNOS Y C.P.H. EN AUTOPSIAS DE ADULTOS

AIOS	(A)	CH	CH/A	CPH	CPH/A	TMG	CPH/TMG	CPH/CH
1974-76	109± 12	11± 5	10± 3	5± 2	5.3± 2.8	36± 8.7	16± 8.5	51± 25
1977-79	121± 14	12± 5	10± 3	5± 0.6	4.7± 0.5	43± 11	14± 5	49± 15
1980-82	81± 22	14± 6	17± 7	4± 0	5.1± 1.2	25± 10	17± 5.6	33± 20
1983-85	98± 13	17± 2	18± 4	6± 3	6.1± 4.0	34± 9	19± 15	32± 15

A: Autopsias; CH: Cirrosis hepática; CPH: Cáncer primitivo de hígado; TMG: Tumores malignos; n: número de pacientes.

determinar si la incidencia ha aumentado o no durante estos años. Cuando referimos el número de C.P.H. al de autopsias, agrupados por trienios, el hallazgo de este cáncer se mantuvo casi constante (TABLA IIB). Lo mismo ocurrió cuando el número de C.P.H. se refirió al de tumores malignos. La incidencia de C.P.H. en relación con la cirrosis hepática ha tenido una leve tendencia descendente pero comparados por trienios los cambios no alcanzaron significación estadística.

1.4.-INCIDENCIA DEL C.P.H. EN LA LAPAROSCOPIA (TABLA III)

Entre Agosto de 1.973 y Diciembre de 1.985 hemos realizado 4.250 laparoscopias, entre las que figuran 1.048 cirrosis hepáticas y 136 C.P.H. Ello supone que la incidencia de la cirrosis fue del 24.6% y la del C.P.H. del 3.2%. La incidencia del C.P.H. en los cirróticos fue del 13%. La TABLA IV muestra la evolución de estas incidencias a lo largo de los años.

Hay una tendencia al descenso en la incidencia del C.P.H. en la laparoscopia que entre el periodo 1.973-1.976 y el 1.981-1.985 alcanzó significación estadística ($p < 0.01$) pero no en la prevalencia de este tumor en relación con el número de cirrosis hepáticas halladas por laparoscopia (Tabla IV).

TABLA III

INCIDENCIA DEL C.P.H. EN LA LAPAROSCOPIA

ANO	LAP. n	CH n	C.P.H. n	C.P.H./LAP. %	C.P.H./CH %
1973	71	25	2	2.8	8
1974	271	63	9	3.3	14.3
1975	325	97	19	5.8	19.6
1976	332	93	21	6.3	22.6
1977	355	93	12	3.4	12.9
1978	358	82	10	2.8	12.2
1979	311	103	10	3.2	9.7
1980	309	98	8	2.6	8.2
1981	404	78	8	2.0	10.2
1982	393	82	9	2.3	11.0
1983	403	85	10	2.5	11.8
1984	394	92	9	2.3	9.8
1985	324	57	9	2.7	15.8
	4.250	1.048	136	3.2±1.32	12.7±4.35

LAP: Laparoscopia; CH: Cirrosis hepática; C.P.H.: Cáncer Primitivo Hepático;

TABLA IV
PREVALENCIA DEL C.P.H. EN LA LAPAROSCOPIA

ANOS	LAP. n	CH n	C.P.H. n	C.P.H./LAP. M±DE	C.P.H./CH M±DE
1973-76	999	278	51	4.5±1.7	16.1±6.4
1977-80	1333	376	40	3±0.36	10.7±2.2
1981-85	1918	394	45	2.36±0.26	11.7±2.4

LAP.: Laparoscopia; CH: Cirrosis; C.P.H.: Cáncer Primitivo de Hígado; n: número de casos; M±DE: Media±desviación estandard de la incidencia anual del período señalado.

2.-FACTORES ETIOLOGICOS.

2.1.-EDAD

La edad de nuestros pacientes con C.P.H. oscilaba en el momento del diagnóstico entre los 18 y los 87 años (60 ± 10 años) pero 173 (68.4%) tenían entre 50 y 69 años y solo 10 (3.9%) tenían menos de 40 años (FIGURA 17).

2.2.-SEXO

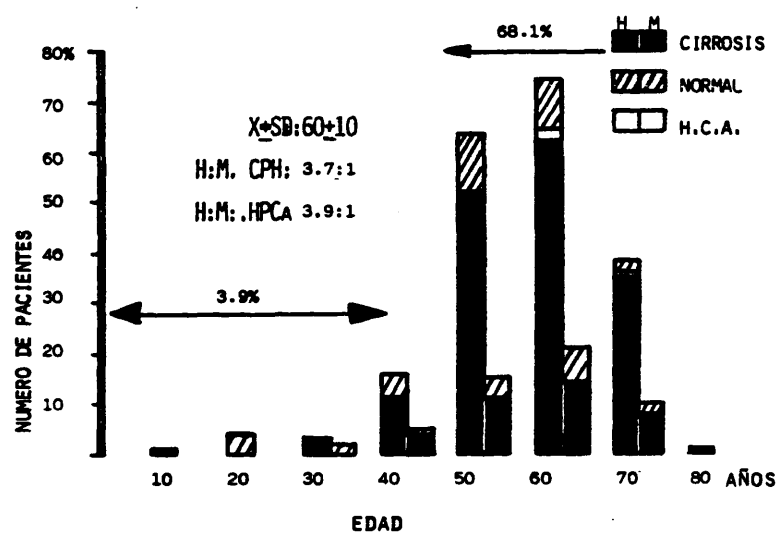
La relación hombre:mujer en nuestro grupo de 253 C.P.H. fue de 3.7:1 y en el grupo de los 198 C.P.H. con diagnóstico histológico esta relación fue de 3.89:1 en el H.P.Ca y del 1:1 en el colangiocarcinoma. El único caso de angiosarcoma incluido en este grupo fue mujer y el rabdomiosarcoma fue un hombre.

2.3.-ETILISMO

De los 253 pacientes, 178 (70.3%) eran bebedores. De estos, 141 (55.7%) admitían ingerir más de 80 gr. de etanol/día y 37 (14.6%) entre 40 y 80 gr.

De los 198 cánceres primitivos hepáticos en los que disponemos de filiación histológica, 91 H.P.Ca eran etílicos y otros 95 no lo eran. A su vez 2 de los colangiocarcinomas eran bebedores y no los 8 restantes. Los pacientes con angiosarcoma y rabdomiosarcoma no eran etílicos. (TABLA V)

FIGURA 17



HISTOGRAMA DE EDADES Y SEXO

TABLE V

RELACION TIPO DE C.P.H. Y ETILISMO

	ETILISMO (93)	NO ETILISMO (105)*
HEPATOCARCINOMA	91	95
COLANGIOCARCINOMA	2	8
ANGIOSARCOMA	0	1
RABDOMIOSARCOMA	0	1

C.P.H.: Cáncer Primitivo de Hígado. (Número de pacientes)

*Incluye bebedores de menos de 80 gr. de etanol/día

Entre los 129 bebedores con información sobre el HBsAg encontramos 19 (14.7%) que eran portadores crónicos de ese antígeno. La prevalencia del HBsAg entre los 67 no bebedores fue del 13.4% (9 casos). No encontramos que entre etilismo y el estado de portador crónico hubiera relación estadística ($\chi^2=0.06$; NS) (TABLA VI)

2.4.-VIRUS DE LA HEPATITIS B

No disponemos de estudios de marcadores serológicos de esta infección viral en todos los pacientes, dado que los incluidos en esta serie han sido recogidos a lo largo de unos 13 años durante los cuales la disponibilidad de las técnicas para su demostración ha sido progresiva. Por esta razón, los porcentajes de positividad que mostramos no se refieren a la totalidad de los 253 casos sino a los pacientes en los que fue determinado.

2.4.1.-Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg).-De los 196 pacientes en quienes se determinó, fue positivo tan solo en 28 casos (14.3%) (TABLA VII). De ellos 25 (89.3%) fueron hombres y 3 (10.7%) mujeres. Diecinueve (68.7%) eran bebedores habituales de los que 14 (50%) lo eran de más de 80 gr. de etanol/día. Los 9 restantes no eran bebedores (31.2%). Estos porcentajes no se diferencian significativamente de los 110 (65.2%) bebedores habituales y 74 (44%) de ellos de más de 80 gr. de etanol que

TABLA VI
RELACION ETILISMO CON POSITIVIDAD DEL HBs Ag

	HBsAg			
	POSITIVO (28)		NEGATIVO (168)	
	No	%	No	%
ETILISMO				
>80 gr/día (n=88)	14	50	74	44
40-80 gr/día (n=41)	5	18.7	36	21.2
NO ETILISMO (n=67)	9	31.2	58	34.8

$\chi^2 = 0.06$; N.S.

TABLA VII
MARCADORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN EL C.P.R.

MARCADOR	Nº DETERMINACIONES	POSITIVIDADES	
		Nº	%
HBsAg	196	28	14.3
Anti-HBs	85	17	20.0
Anti-HBc	48	28	58.3
HBsAg y/o Anti-HBc	48	32	66.6
HBeAg	3	0	0.0
Anti-HBe	47	12	25.5

encontramos entre los 168 C.P.H. que eran HBsAg negativo ($\chi^2=0.06$; NS) (TABLA VI).

2.4.2.-Anticuerpos Anti-HBe.- Fueron determinados en 85 casos. De ellos fueron positivos en 17 enfermos (20%). En 6 casos era el único marcador viral positivo.

2.4.3.-Anticuerpos anti antígeno "core" (Anti-HBc).- Se determinaron por RIA en 48 pacientes y fueron positivos en 28 (58.3%). De ellos, en 12 casos fue el único marcador positivo detectado.

2.4.4.-Antígeno "e" (HBeAg).-Fue determinado por RIA en tan solo 3 de los 28 pacientes con positividad del HBsAg y en todos los casos fue negativo.

2.4.5.-Anticuerpos Anti-HBe (Anti-HBe).-Se buscaron en 47 casos y se hallaron positivos en 12 (25.5%).

2.4.6.-Positividad de algún marcador del VHB.-De los 48 enfermos en los que disponíamos de un estudio suficientemente amplio de los marcadores virales, en el 66.6% (32 casos) encontramos positivo al menos uno de ellos.

2.4.7.-DNA-VHB.- No logramos descubrir la presencia del DNA-VHB en el suero de ninguno de los 20 pacientes con C.P.H. en quienes lo buscamos. Para su determinación empleamos la técnica de hibridación "dot blot" y todos los pacientes en quienes la aplicamos eran HPCa con negatividad del HBsAg.

2.4.8.-Anticuerpos Anti-D.- Estos han sido determinados solo en los C.P.H. diagnosticados en el último tiempo (3 pacientes), por lo que no los consideramos en nuestro estudio. En todos los casos fueron negativos.

2.5.-PORFIRIA CUTANEA TARDA (P.C.T.)

Entre los 253 C.P.H., 7 padecían una P.C.T. (2.7%). Seis de ellos tenían una cirrosis hepática y uno un cuadro histológico de hepatitis crónica activa.

Entre los 101 enfermos con esta enfermedad metabólica diagnosticados en nuestro Servicio, supone una prevalencia del 6.9%. En este grupo de porfíricos había 23 con cirrosis hepática. Ello supone una prevalencia del C.P.H. en porfíricos cirróticos del 26.1%.

2.6.-CIRROSIS HEPATICA

Doscientos dos (79.8%) de los 253 pacientes con C.P.H. tenían simultáneamente una cirrosis hepática. En el grupo de 198 C.P.H. en los que se pudo filiar histológicamente el tumor, la prevalencia de la cirrosis hepática fue del 78.5% en el caso de los 186 H.P.Ca y del 50% en el de los 10 colangiocarcinomas. Además, 4 C.P.H. padecían una hepatitis crónica activa evolucionada pero aún no en estadio cirrótico. En 3 de estos 4 pacientes la biopsia tumoral mostró que se trataba de un H.P.Ca. En el cuarto caso

no disponemos de biopsia del tumor por intensa vascularización de la masa tumoral.

Entre 1.048 cirrosis hepáticas (693 hombres; 355 mujeres) diagnosticadas por laparoscopia y biopsia figuran 136 C.P.H. (108 hombres; 28 mujeres), lo que supone una prevalencia del 13% (15.6% en hombres; 7.9% en mujeres).

El tipo macroscópico de la cirrosis pudo ser determinado en 152 de todos los pacientes, concretamente en los que fueron valorados mediante laparoscopia (99 casos) y necropsia (53 casos). De ellos, en 29 (19.1%) se trataba de una cirrosis macronodular, en 23 (15.1%) de una micronodular y en los 100 restantes (65.8%) de una macro-micronodular.

El tipo etiológico no pudo determinarse en todos los casos por no disponer de un estudio amplio de los marcadores virales y por coincidir en muchos de ellos marcadores de más de un factor etiológico.

2.6.1.-ETANOL.-Ciento treinta y cinco de los 202 cirróticos (66.8%) eran bebedores habituales. De ellos, 108 lo eran de más de 80 gr. de etanol. El 33.2% de los cirróticos no eran bebedores. (TABLA VIII).

De los 135 cirróticos etílicos, 15 (11.1%) eran además portadores crónicos del HBsAg. El porcentaje de cirróticos abstemios portadores de ese antígeno fue similar. Ocho entre 67 (11.9%) tenían positivo el HBsAg ($X^2=0.03$; NS).

2.6.2.-VIRUS DE LA HEPATITIS B.-La TABLA VIII

TABLA VIII

FACTORES ETIOLOGICOS DE LA CIRROSIS HEPATICA EN 202 C.P.H.

ETILISMO	>80 GRAMOS/DIA	108	
	40-80 GRAMOS/DIA	27	66.8%
	NO BEBEDORES	67	33.2%
V.H.B.	HBsAg (+)	23/170	13.5%
	Anti-HBs (+)	13/74	17.5%
	Anti-HBc (+)	24/42*	57.1%
	Anti-HBe (+)	11/42*	26.2%
	HBe-Ag (+)	0/11	0.0%
	Solo Anti-HBc (+)	11/42*	26.2%
	Solo HBsAg (+) y/o		
	Anti-HBc (+)	20/42*	47.6%
CIRROSIS BILIAR PRIMARIA		1	0.4%
HEMOCROMATOSIS		3	1.5%
PORFIRIA CUTANEA TARDA		6	2.97%
CRIPTOGENETICAS		7/42*	16.7%

* En 42 pacientes en quienes disponíamos de la determinación de suficientes marcadores del V.H.B.

TABLA IX
RELACION TIPO DE C.P.H. Y ETILISMO EN 151 CIRROTICOS

TIPO DE C.P.H.	ETILISMO (103)	NO ETILISMO (48)
HEPATOCARCINOMA (146)	100	46
COLANGIOCARCINOMA (5)	3	2

muestra la prevalencia de los diferentes marcadores de ese virus en los pacientes con C.P.H. y cirrosis hepática. De 170 en quienes se determinó el HBsAg, en 23 fue positivo (13.5%). Los Anti-HBs fueron positivos en 13 de 74 determinados y los Anti-HBc en 24 de 42 determinaciones. En 11 pacientes entre 42, el único marcador del VHB fue la positividad de los Anti-HBc (26.2%).

2.6.3.-CIRROSIS BILIAR PRIMARIA.-Solo un paciente con C.P.H. presentaba una cirrosis de este tipo, lo que supone una prevalencia del 0.4%. Si consideramos el número total de cirrosis biliares primarias diagnosticadas en nuestro Servicio durante estos años (32 casos), la prevalencia de C.P.H. en esta enfermedad es del 3.1%. Si ello lo hacemos refiriendonos a las cirrosis biliares primarias que se hallaban en estadio cirrótico (9 pacientes), esta prevalencia se eleva al 11.1%. Esto no se diferencia significativamente de la prevalencia del C.P.H. que hallamos en las 346 mujeres con cirrosis hepática no biliar (7.8%; $\chi^2=0.13$; NS.)

2.6.4.-HEMOCROMATOSIS.-Tres (1.5%) de nuestros 23 pacientes (13%) con esta enfermedad diagnosticados y seguida su evolución en nuestro Servicio, han desarrollado hasta el momento esta complicación. La sideremia fue determinada en 194 de los 253 enfermos y solo en 4 superaba los 180 ug/dl. Los estudios a los que fueron sometidos esos

enfermos, incluida la biopsia hepática, permitió diagnosticar la hemocromatosis en los tres casos mencionados y no confirmarla en el cuarto.

2.6.5.-**PORFIRIA CUTANEA TARDA.**-Entre los 202 cirróticos con C.P.H., 6 padecían una porfiria cutánea tarda (2.97%). La prevalencia de este tumor entre la totalidad de porfíricos cirróticos diagnosticados en el Servicio (23) fue del 26.1%. Esta prevalencia es significativamente mayor que el 13% de C.P.H. hallado en el grupo de 1.048 cirróticos.

2.6.6.- **CIRROSIS CRIPTOGENETICA.**-No es posible determinar con exactitud el número total de pacientes con este tipo de cirrosis ya que durante los primeros años la disponibilidad de marcadores del virus de la hepatitis B fue muy limitada y en consecuencia su papel no puede excluirse. Si nos concretamos a los C.P.H. diagnosticados en los últimos años en los que contamos con determinación del HBsAg, Anti-HBs y Anti-HBc, hallamos que entre 42 cirróticos solo 7 (16.6%) carecían de HBsAg o de Anti-HBc y no eran bebedores en absoluto (TABLA X).

3.-PRESENTACION CLINICA

3.1.-SINTOMATOLOGIA

La TABLA XI recoge la frecuencia con que los diferentes síntomas fueron referidos por los pacientes cuando se realizó el diagnóstico de C.P.H.

TABLA X
ETIOLOGIAS PROBABLES DE LA CIRROSIS EN 42 PACIENTES CON
MARCADORES DEL V.H.B.

	(N)	(%)
ETILISMO	15	35.7
V.H.B. (HBsAg y/o ANTI-HBc (+))	8	19.0
ETILISMO y HBsAg (+) y/o Anti-HBc (+)	12	28.6
CIRROSIS BILIAR PRIMARIA	0	0
HEMOCROMATOSIS	0	0
PORFIRIA CUTANEA TARDA	0	0
CRIPTOGENETICAS	7	16.6

TABLA XI

SINTOMAS DE PRESENTACION DEL C.P.H. EN 253 PACIENTES

	(Número)	(%)
SINTOMAS GENERALES		
ASTENIA	220	86.9
ANOREXIA	209	82.6
PERDIDA DE PESO	212	83.8
PIEBRE	118	46.6
ARTRALGIAS	50	19.7
EDEMAS	156	61.6
PRURITO	56	22.1
EPISTAXIS	63	24.9
ENCEFALOPATIA	23	9.1
IMPOTENCIA	126	63.3
SINTOMAS DIGESTIVOS		
DOLOR ABDOMINAL	207	81.8
COLURIA	170	67.2
ASCITIS	104	41.1
ICTERICIA	88	34.8
INFLAZON ABDOMINAL	110	43.5
DIGESTIONES LENTAS	141	55.7
NAUSEAS	90	35.6
DIARREA	82	32.4
HEMATEMESIS	15	5.9
MELENAS	38	15.0
VOMITOS	73	28.8
ACOLIA	50	19.7
MASA ABDOMINAL	19	7.5

Lo más frecuente fue el que los enfermos aquejaron un síndrome general, constitucional, de semanas de duración, formado por astenia (86.9%), anorexia (82.6%) y pérdida de peso (83.8%), no pocas veces acompañado de fiebre (46.6%), edemas maleolares o en extremidades inferiores (61.6%), artralgias (19.7%), prurito (22.1%) o epistaxis (24.9%). En algunos casos (9.1%) los pacientes presentaban signos de encefalopatía hepática. En 133 enfermos (52.5%) eran los únicos síntomas existentes cuando acudieron por primera vez al médico.

Precedidos por esos síntomas generales surgieron después manifestaciones clínicas digestivas que fueron las que condujeron directamente al diagnóstico. Dolor abdominal existía en 207 pacientes (81.8%), aumento del perímetro abdominal por ascitis en 104 (41.4%), ictericia en 170 (67.2%) e ictericia en 98 casos (34.8%). Fue frecuente también que los pacientes refirieran síntomas digestivos inespecíficos tales como inflamación abdominal por meteorismo (43.5%), digestiones lentas (35.7%), náuseas (35.6%), vómitos (28.8%) o diarrea (32.4%). Síntomas menos frecuentes en el momento del diagnóstico fueron los relacionados con la hemorragia digestiva alta (15%) en forma de hematemesis (5.9%) o de melenas (15.0%), la acolia (19.7%) o la masa abdominal apreciada por el propio paciente (7.5%).

El dolor abdominal (TABLA XII), que fue el síntoma más frecuente, se localizó sobre el hipocondrio derecho en 95

TABLA XII
DOLOR ABDOMINAL EN EL C.P.H.

	Nº PACIENTES	%
LOCALIZACION		
HIPOCONDRIO DERECHO	95	45.9
EPIGASTRIO	46	22.2
H. DERECHO Y EPIGASTRIO	26	12.5
DIFUSO	40	19.3
TOTAL	207	100
INTENSIDAD		
LIGERO	91	43.4
MODERADO	80	38.6
INTENSO	36	17.4
CARACTERES		
CONSTANTE	129	62.3
PUNZANTE	21	10.1
COLICO	4	1.9
SEUDOLCEROSO	53	25.6

TABLA XIII

ANTIGÜEDAD DE LA SINTOMATOLOGÍA

	Nº	%
MENOS DE 3 MESES	171	67.6
3-12 MESES	59	23.3
MÁS DE 12 MESES	23	9.1

casos (45.9%), sobre el epigastrio en 46 (22.2%), sobre epigastrio e hipocondrio derecho en otros 26 (12.5%) y difusamente por el abdomen, sin una localización concreta, en 40 (19.3%). En 53 de esos enfermos (25.6%), la localización y características del dolor recordaban las de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal. Lo más común es que el dolor fuera ligero (43.4%) o moderado (38.6%), en forma de una presión o sensación de tensión hepática constante (62.3%) pero tambien alcanzó a veces gran intensidad (17.4%) de caracter punzante (10.1%) u oscilaciones cólicas (1.9%).

3.2.-EXPLORACION FISICA

La exploración física evidenció en estos pacientes numerosos cambios, si bien la mayoría de ellos estaban relacionados con la cirrosis hepática acompañante. Estos signos físicos están recogidos en la TABLA XIV.

De los 253 pacientes con C.P.H., 153 (60.5%) mostraban un reducido estado de nutrición pero se conservaba normal en 94 (37.1%) o aumentado en 6 (2.4%). Edemas se evidenciaron en 155 casos (61.3%), ictericia en 130 (51.4%) y signos de encefalopatía hepática en 33 (13.0%). Además la exploración mostró acropequias en 85 (33.6%), arañas vasculares en 143 (56.5%), eritema palmar en 163 (64.4%), ginecomastia en 94 (47.2%) y distribución ginoide del vello pubiano en 113 (57.8%).

La exploración abdominal reveló además, ascitis en 174

TABLA XIV

HALLAZGOS EN LA EXPLORACION CLINICA

	(Número)	(%)
NUTRICION		
* NORMAL	94	37.1
* OBESIDAD	6	2.4
* REDUCIDO	153	60.5
EDEMAS	155	61.3
ICTERICIA	130	51.4
ENCEFALOPATIA	33	13.0
ACROPAQUIAS	85	33.6
ARANAS VASCULARES	143	56.5
ERITEMA PALMAR	163	64.4
GINECOMASTIA	94	47.2
ASCITIS	174	68.8
* HEMORRAGICO/HEMOPERITONEO	35	13.8
CIRCULACION COLATERAL	118	46.6
ESPLENOMEGALIA	85	33.6
HEPATOMEGALIA	220	86.9
* H. TUMORAL	57	(22.5)
SOPLO ARTERIAL	11	4.3
ROCE PERITONAL	1	0.4

pacientes (68.8%), de ellos en 35 (13.8%) era de carácter hemorrágico o se trataba de un hemoperitoneo (7 casos). Circulación colateral en la pared abdominal existía en 118 casos (46.6%), esplenomegalia en 85 (33.6%) y hepatomegalia en 220 pacientes (86.9%). En 57 de éstos la hepatomegalia era de características tumorales (22.5%). En 11 casos (4.3%) se auscultó un soplo arterial y en uno (0.4%) un roce peritoneal.

3.3.-SÍNDROMES DE PRESENTACION (TABLA XV)

Hemos reunido los síntomas y signos de los pacientes en el momento del diagnóstico intentando diferenciar varios síndromes, cada uno de los cuales obliga a considerar en el diagnóstico diferencial a un grupo diferente de procesos. Se trata, sin embargo, de una separación sumamente artificial pues los pacientes de cada grupo frecuentemente presentan elementos de los otros grupos. Esto es especialmente cierto con el síndrome constitucional que estuvo presente en más del 80% de los enfermos y habitualmente precedió a los restantes (52.6%). Al incluir cada paciente en uno u otro lo hemos hecho atendiendo a los síntomas que en ese momento eran más sobresalientes y llamativos.

3.3.1.-HALLAZGO INESPERADO.-En este grupo incluimos pacientes en quienes se descubrió el C.P.H. en el

TABLA XV
SINDROMES CLINICOS DE PRESENTACION

	Nº PACIENTES	%
BALLAZGO INESPERADO	20	7.9
DESCOMPENSACION CIRROSIS HEPATICA	80	31.6
-ASCITIS HEMORRAGICA (9=11.2%)		
SINDROME ASCITICO	24	9.5
-ASCITIS HEMORRAGICA (10=41.6%)		
DOLOR ABDOMINAL	116	45.8
-HIGADO TUMORAL (61=52.6%)		
-ASCITIS (63=54.3%)		
-ASCITIS HEMORRAGICA (9=7.7%)		
-SOPLO ARTERIAL (11=9.5%)		
-ROCE PERITONEAL (1=0.9%)		
HEMOPERITONEO	7	2.7
METASTASIS	6	2.3
-OSEAS (4=66.6%)		
-PULMONARES (2=33.3%)		

curso de exploraciones realizadas por otros motivos. Este fue el caso de 20 pacientes (7.9%). En 7 fue un hallazgo autopsico (2.7%). En los restantes se descubrió en vida. En 3 durante una laparotomía (1.2%), en 8 durante la laparoscopia rutinaria para la evaluación de una hepatopatía crónica (3.2%) y en 2 (0.6%) por ultrasonografía.

3.3.2.-DESCOMPENSACION DE UNA CIRROSIS HEPATICA.-

Ochenta pacientes (31.6%) presentaban numerosos síntomas y signos de cirrosis hepática y el motivo de ingreso en el Hospital fue la descompensación hidrópica, con desarrollo de ascitis y eventualmente de edemas. En 9 de esos 80 pacientes (11.25%) la punción del líquido ascítico mostró que era hemorrágico.

3.3.3.-SINDROME ASCITICO.-En otros 24 pacientes (9.5%) el motivo de ingreso fue también la ascitis, sin embargo en ellos ni la clínica ni la analítica permitían sugerir que existiera una cirrosis hepática. No obstante, ésta existía en 20 de esos 24 enfermos (83.3%). En 10 pacientes (41.6%) la punción del líquido ascítico mostró que era hemorrágico y en otros 2 (8.3%) existía dolor, hepatomegalia y pérdida de peso.

3.3.4.-DOLOR ABDOMINAL.-Fue un síntoma muy frecuente entre los pacientes con C.P.H. (81.8%), sin embargo, como síndrome clínico dominante ocurrió en 116 de ellos (45.8%). En 61 (52.6%) de ellos, la exploración física

descubrió una hepatomegalia dura, irregular, nodular y dolorosa al tacto que aclaraba la causa del dolor. En 19 de esos casos, la masa tumoral había sido detectada previamente por el propio paciente (31.1%). Aunque sin formar parte del síndrome principal, en 63 casos (54.3%) la exploración física mostró la existencia de ascitis y en 9 que ésta era hemorrágica (7.7%). La presencia de soplo arterial sobre el rea hepática se constató en 11 (9.5%) y roce peritoneal en uno más (0.9%).

3.3.5.-CUADRO HIPOTENSIVO POR HEMOPERITONEO-Ello se presentó en 7 pacientes (2.7%) y en todos ellos fue causa inmediata de muerte. Este cuadro se acompañó de dolor abdominal, defensa muscular, vómitos y fiebre.

3.3.6.-METASTASIS.-En 6 pacientes (2.3%) los primeros síntomas, motivo de consulta, fueron originados por la existencia de metástasis. En 2 casos se trataba de metástasis pulmonares y en los restantes de metástasis óseas.

4.-LABORATORIO

4.1.-CAMBIOS RELACIONADOS CON LA PRESENCIA DE UN TUMOR HEPATICO

4.1.1.-La fosfatasa alcalina en suero se determinó en 239 enfermos y fue patológica en 135 (56.5%). De ellos en 37 (27.4%) era entre 2 y 4 veces el valor normal y en 25 (18.5%) más de 4 veces. En el resto de los casos se trataba de hipérfosfatasemias leves (54.8%), inferiores a 2 veces la normalidad.

4.1.2.-Tasas de bilirrubinemia superiores a 1.5 mg./dl. las hallamos en 159 pacientes de los 214 determinados (66.1%). De ellos, 56 (35.2%) tenían entre 2 y 4 veces el valor normal y 40 (25.1%) más de 4 veces. En los 63 enfermos restantes (39.6%) las elevaciones eran leves.

Unicamente en 37 casos (15.4%) los dos parámetros eran normales.

En 43 enfermos estaba elevada exclusivamente la cifra de fosfatasa alcalina siendo la de bilirrubina normal.

4.1.3.-La cifra de gammaglutamil-transpeptidasa sérica (GGT) (normal hasta 50 U/l) estaba elevada en 113 enfermos (67.2%) de los 168 en quienes se determinó. De éstos, en 83 (73.4%) era una elevación menor de 5 veces el valor normal. En 17 casos (15%) entre 5 y 10 veces y en otros

13 (11.5%) mayor de 10 veces.

La GGT estuvo elevada, no solo en los H.P.Ca, sino tambien en los colangiocarcinomas pero no en el angiosarcoma ni en el rhabdiosarcoma.

En los colangiocarcinomas su tasa fue normal en 3, elevada menos de 5 veces en 4 y más de 10 veces en los 3 restantes.

En relación con la alfa-feto-proteína tiene interés el hecho de que estuvo elevada en muchos pacientes con negatividad de la AFP. De los 147 enfermos en quienes se realizaron ambas determinaciones, hallamos que 56 (71%) entre los 77 con negatividad de la AFP tenían elevada la GGT. De todo ese grupo de C.P.H., solo 21 (14.3%) tenían normalidad de ambas pruebas (TABLA XVI).

4.1.4.-La cifra de lácticodehidrogenasa (LDH) (normal hasta 225 U/l) estuvo elevada en 140 casos de los 227 determinados (61.6%). En 102 casos (72.8%) de los que era patológica se trataba de elevaciones menores de 2 veces el valor máximo normal, mientras que en 27 pacientes (19.3%) y en 11 (7.9%) había alteraciones entre 2 y 4 veces y mayores de 4 veces respectivamente.

4.1.5.-Alfa-feto-proteína (AFP).-Fue positiva en 92 de los 203 pacientes en los que se determinó (45.3%). En todos los casos se trataba de un H.P.Ca (49.5%). En ninguno de los 8 colangiocarcinomas en que se determinó fue positivo

TABLA XVI
RELACION GGT CON AFP

		AFP (+)	AFP (-)
GGT	ELEVADA	40	56
	NORMAL	30	21

$\chi^2=3.9$; $p<0.05$.

y lo mismo ocurrió en el caso del angiosarcoma.

En 32 casos la AFP fue cuantificada por RIA. Las tasas de estos enfermos constan en la Figura 18, así como la AFP determinada por inmunodifusión.

La tasa sérica de AFP estuvo elevada en todos los casos, si bien tasas superiores a 500 ng/ml las hallamos en 10 de los 32 pacientes (31.2%). Siete pacientes con AFP positiva tenían tasas en sangre entre 375 y 500 ng/ml. Los pacientes con AFP negativa tenían todas tasas superiores a los 150 ng/ml, si bien en ningún caso alcanzaron los 300 ng/ml.

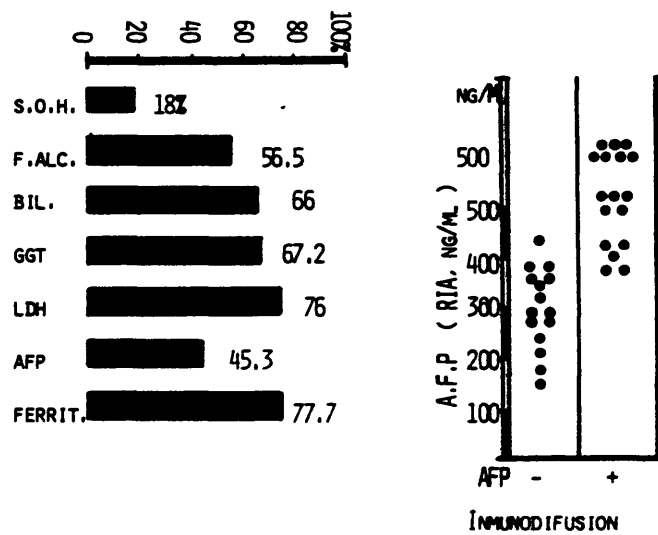
En 167 pacientes contábamos con determinación de la alfa-fetoproteína y del HBsAg. Tan solo en 8 (4.8%) encontramos que ambas pruebas fueron positivas (X^2 :NS).

Fue investigada también en el líquido ascítico de 89 pacientes y hallada positiva en 34 de ellos (38.2%). Solo en 2 de esos casos la AFP fue negativa en el suero.

4.1.6.-Ferritina sérica.-Fue determinada por RIA en 27 C.P.H., todos H.P.Ca y en 63 cirrosis sin C.P.H. y sin hemocromatosis. En el primer grupo de pacientes la tasa fue de 783 ± 352 ng/ml y en el segundo de 193 ± 210 ng/ml ($p < 0.001$). Entre los primeros, 21 tenían tasas superiores a la media ± 1 DS de los cirróticos. En 5 de ellos la AFP era negativa.

FIGURA 18

SENSIBILIDAD DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO POR EL C.P.H.



4.1.7.-Beta 2 microglobulina (B2MG).-Fue determinada en 30 pacientes con C.P.H. (4 mujeres y 26 hombres). En todos ellos la tasa de esta globulina en sangre estuvo elevada. Mientras que el límite superior considerado normal en nuestro Laboratorio fue de 2.12 mg/l, en los pacientes con C.P.H. (H.P.Ca) fue de 4.34 ± 2.04 mg/l. Esta tasa fue también significativamente mayor a la que hallamos en otro grupo de 36 cirróticos en los que la tasa de B2MG fue de 2.4 ± 0.6 mg/l ($p < 0.001$).

En los 21 pacientes con C.P.H. que mantenían función renal normal la tasa de B2MG estaba también significativamente elevada (3.62 ± 1.42 mg/l) (TABLA XVII).

4.1.8.-Alfa 1 antitripsina (AAT).-Fue determinada por inmunodifusión radial en 28 pacientes con H.P.Ca, en 36 sujetos con cirrosis hepática sin cáncer y en 50 controles sanos, donantes de sangre. Mientras que en éstos últimos las tasas oscilaron entre los 140 y los 280 mg/dl (210 ± 25 mg/dl), en los H.P.Ca fue de 328 ± 106 mg/dl ($p < 0.001$) y en los cirróticos de 288 ± 96 mg/dl ($p < 0.001$). Entre el grupo de pacientes con H.P.Ca y con cirrosis no existían diferencias significativas. Ningún paciente con H.P.Ca tenía tasas bajas de AAT.

4.1.9.-Antígeno carcinoembrionario (ACE).-Lo determinamos en 18 pacientes pero estuvo elevado por encima de los 5 ug/l en solo 2 ocasiones.

TABLA XVII
B2MG EN EL C.P.H.

GRUPOS	(n)	MEDIA±DS
NORMALES	50	1.48±0.32
CIRROTICOS	36	2.4±0.66
C.P.H.	30	4.336±2.04
C.P.H. con Crs< 1.5mg/dl	21	3.62±1.42

B2MG: Beta-2-Microglobulina; n: Número de pacientes; Crs: Creatinina sérica.

4.2.-CAMBIOS ANALITICOS ACHACABLES A LA EXISTENCIA DE UNA CIRROSIS

4.2.1.-Función hepática analítica.-Fue valorada mediante la suma de puntos correspondientes a la tasa sérica de bilirrubina, albúmina y actividad de protrombina, según la valoración expuesta en la TABLA XVIII. En la TABLA XIX exponemos la valoración de la función hepática realizada en los 253 pacientes con C.P.H.

4.2.2.-Signos de necrosis celular (transaminasas)

-La GOT (normal menor de 40 U/l) estuvo elevada en 161 (66.2%) de 243 C.P.H. en que se determinó. En el 80.1% (129 casos) de ellos se trataba de ascensos inferiores a 5 veces la tasa superior normal, mientras que en el 19.8% (132 enfermos) restante superó en más de 5 veces su tasa máxima normal.

-La GPT apareció ascendida en 99 (40.7%) de los enfermos. En el 12.1% (12 casos) de ellos superaba en 5 veces la tasa máxima normal y en el 87.9% (87 casos) restante se trataba de elevaciones menores.

En 78 pacientes (29.8%) el cociente GOT/GPT fue superior a 2.5. De ellos en 55 (70.5%) había ingesta de alcohol (en 44 enfermos superior a 80 gr. de etanol/día y en 11 inferior a esa cantidad) (TABLA XX).

TABLA XVIII

VALORACION DEL GRADO DE INSUFICIENCIA HEPATICA

BILIRRUBINA SERICA (mg/dl)	<2	2-3	>3
ALBUMINA SERICA (gr/dl)	>3.5	3-3.5	<3
ACTIVIDAD DE PROTEOMBINA	>80	60-80	<60
PUNTOS	1	2	3

TABLA XIX

GRADO DE INSUFICIENCIA HEPATICA EN 253 PACIENTES CON C.P.H.

GRADO INSUF. HEPATICA	Numero Pacientes	%	ENFERMEDAD HEPATICA ACOMPARANTE				
			CIRROSIS		H.C.A.		NO CI
			(n)	(%)	(n)	(n)	(%)
3	10	4.0	4	1.9	0	6	13.3
4	33	13.1	23	11.4	1	9	20
5	54	21.5	39	19.3	1	14	31
6	43	17.1	34	16.8	2	7	15.5
7	35	13.9	31	15.3	0	4	8.8
8	35	13.9	33	16.3	0	2	4.4
9	41	16.3	38	18.8	0	3	6.6

TABLA XX
COCIENTE GOT/GPT EN EL C.P.H.

	>2.5		2.5 ó <2.5	
	(n)	(%)	(n)	(%)
ALCOHOLICOS	55	70.5	110	67.1
NO ALCOHOLICOS	23	29.5	54	32.9

X=0.288; NS

4.2.3.-Hipergammaglobulinemia.- Frecuentemente existía hipergammaglobulinemia. Este fue el caso de 141 pacientes de 222 en los que se estudió (63.5%). Esta alteración la hallamos tanto en los que tenían simultáneamente una cirrosis (72.7%) como en los que carecían de ésta (28.3%), si bien en aquellos es más frecuente. ($\chi^2=31.1$; $p<0.001$) (TABLA XXI).

En dos pacientes con C.P.H. hallamos una gammapatía monoclonal. En el primer caso se descubrió una banda monoclonal de IgA sin excreción de proteína de Bence-Jones por orina. El medulograma no evidenció la existencia de mieloma y otros estudios permitieron descartar una amiloidosis. Dos años más tarde de este hallazgo aparecieron signos gammagráficos y arteriográficos de C.P.H. complicando a una cirrosis hepática. En el segundo caso se trataba también de una paraproteína del tipo IgA. La búsqueda del origen de ésta fue negativa. Tras el fallecimiento de la paciente se comprobó la presencia de un H.P.Ca implantado sobre una cirrosis hepática. En ninguno de los casos la cirrosis era de etiología alcohólica.

4.2.4.-Estradiol y testosterona séricos.-Fueron determinados en 20 pacientes con H.P.Ca. (3 mujeres y 17 hombres). El rango de normalidad del estradiol sérico en nuestro laboratorio es de 15 a 30 pgr/ml. Tasas superiores a las indicadas las hallamos en 3 pacientes, de los que en 2 se

TABLA XXI
GAMMAGLOBULINA SERICA EN 222 C.P.R.

	CIRROSIS (n=176)		NO CIRROSIS (n=46)	
	(n)	(%)	(n)	(%)
NORMAL (n=81)	48	27.3	33	71.7
ELEVADA (n=141)	128	72.7	13	28.3

$\chi^2=31.1$

trataba de mujeres. En otros 5 las tasas séricas de estradiol estaban descendidas y en los 12 restantes normales.

Las tasas séricas de testosterona fueron normales en 11 y estaban descendidas en los 9 restantes, si bien entre éstos figuraban las tres mujeres incluidas en el estudio.

4.3.-CAMBIOS BIOQUÍMICOS DE NATURALEZA PARANEÓPLÁSICA

4.3.1.-Calcio y fósforo (TABLA XXII).-El calcio estuvo elevado por encima de 12 mg/dl en 1 caso (12.6-13.2 mg/dl). En él la fosferemia fue de 2.2 mg/dl, la calciuria de 520 y 860 mg/día y la PTH de 275 mUI/dl. En él no se demostraron metástasis óseas. La calcemia estuvo descendida en 164 (68%) y fue normal en 76 (31.5%). (TABLA XXII)

El fósforo estuvo descendido en 68 casos (28.2%), fue normal en 167 casos (69.3%) y elevado en 6 (2.5%).

4.3.2.-Glucemia.-Diez enfermos (4%) presentaban tasas de glucemia por debajo de los 0.8 gr/l. De ellos solo en un caso bajó a 0.3 gr/l provocando manifestaciones clínicas hipoglucémicas, en los restantes no se presentó sintomatología. En otro estaba por debajo de 0.5 mg/dl pero fue un hallazgo analítico.

4.3.3.-Eritrocitosis.-Tan solo en un enfermo se objetivaron unos hematíes de 6.300.000 pero tenía metástasis pulmonares e hipoxemia.

TABLE XXII

CALCEMIA Y FOSFOREMIA EN 241 C.P.H.

CALCEMIA			FOSFOREMIA		
mg/dl	CIRROSIS	NO CI	mg/dl	CIRROSIS	NO CI
	(n)	(n)		(n)	(n)
<8	134 (68.7%)	30 (65.2%)	<2.5	40 (21%)	28 (60.1%)
9-10	60 (30.7%)	16 (34.5%)	3-4.5	149 (78.4%)	18 (39.1%)
>10	1 (0.5%)	0 0	>4.5	1 (0.53%)	5 (10.8%)

4.3.4.-La cifra de colesterol (normal: hombres 160-270 mg/dl; mujeres 150-290) estuvo elevada en 19 (7.9%) de los casos y fue normal en el resto. En 4 pacientes el colesterol sérico fue mayor de 600 mg/dl.

Los triglicéridos (normal <150) estuvieron ascendidos en 28 pacientes (11.6%) y fueron normales en el resto. En un caso esa tasa fue superior a los 500 mg/dl y en otro a los 600 mg/dl. (TABLA XXIII).

4.3.5-Porfirinas urinarias y hepáticas.-Las porfirinas urinarias fueron determinadas en 7 pacientes en quienes la biopsia hepática mostró la fluorescencia roja típica de los depósitos de porfirinas.

Las porfirinas hepáticas fueron determinadas solo en cuatro de estos 7 enfermos y en uno se hizo tanto en el tejido tumoral como en el no tumoral.

Los resultados obtenidos figuran en la TABLA XXIV A y XXIV B.

En un paciente era conocida la porfiria cutánea tarda mucho antes de que se desarrollara el C.P.H. En los 6 restantes el diagnóstico de ambos, C.P.H. y P.C.T., se hizo simultáneamente.

TABLA XXIII
LÍPIDOS SÉRICOS EN 241 C.P.R.

	COLESTEROL		TRIGLICERIDOS	
	CIRROSIS	NO CI	CIRROSIS	NO CI
NORMALES	222		213	
ELEVADO<2 veces	3	12	5	21
2-4 veces	2	2	1	1

Valor normal:

Hombres:160-270 mg/dl
Mujeres:150-290 mg/dl

Hombres:60-150
Mujeres:50-150



TABLA XXIV A
PORFIRINAS EN TEJIDO HEPATICO EN C.P.H. ASOCIADO CON
PORFIRIA CUTANEA TARDA

PORFIRINAS (ug/100)	NORMAL	A	B	C	D
TOTALES	274±64	4730	3050	5760	430
URO	3.6±0.5	2743	1772	3346	206
HEPTA		1473	950	1794	155
HEXA		-	-	-	-
PENTA		-	-	-	-
COPRO	89±51	227	146	276	30
PROTO	142±21	280	181	342	38

TABLA XXIV B
PORFIRINAS EN ORINA EN C.P.H. ASOCIADO CON
PORFIRIA CUTANEA TARDA

PORFIRINAS (ug/24h)	NORMAL	A	B	C	D	E	F	G
TOTALES	70±43	3135	1904	2560	625	2179	1170	1941
URO	9±7	1708	1037	1292	346	1638	850	1258
HEPTA	-	548	342	486	112	-	-	-
HEXA	-	235	133	204	37	-	-	-
PENTA	-	125	83	138	27	-	-	-
COPRO	61±40	507	300	430	100	541	320	683
PROTO	-	-	-	-	-	-	-	-

5.-GAMMAGRAFIA HEPATICA

5.1.-De los 253 C.P.H. fue practicada en 134 enfermos (60.8%). En 123 fue una gammagrafía estática y en 31 dinámica. De ellos, 127 eran portadores de una cirrosis hepática y los 27 restantes no la tenían. Los hallazgos obtenidos en la gammagrafía estática figuran en la TABLA XXV.

En 40 casos la gammagrafía no mostró ningún defecto de captación sospechoso de C.P.H. pero sí signos sugestivos de hepatopatía crónica (distribución irregular del radiocoloide, captación esplénica y medular, etc.)

En 65 casos (52.8%) la gammagrafía descubrió con nitidez áreas frías y en otros 18 (14.6%), zonas hipocaptadoras sugestivas de lesiones ocupantes de espacio.

La presencia de signos sugestivos de cirrosis se constató en 78 de los 107 cirróticos (72.9%), así como también en 5 de los 16 sin cirrosis (31.2%).

En 48 pacientes (73.8%) de los 65 con defectos de captación nítidos, estos consistían en una o varias grandes reas que amputaban una gran zona del hígado. En 13 pacientes (20.%) se trataba de pequeñas áreas hipocaptadoras y múltiples mientras que en los 4 restantes (6.1%) consistían en pequeñas áreas hipocaptadoras únicas.

5.2.-En 27 de los 31 pacientes (87.1%) en quienes

TABLA XXV

HALLAZGOS GAMMAGRAFICOS ESTATICOS EN 123 CASOS DE C.P.H.

HALLAZGOS	GRUPO CON CIRROSIS (n=107)	GRUPO SIN CI (n=16)
DEFECTOS DE CAPTACION	29 (27.1%)	11 (68.7%)
DEFECTOS DE CAPTACION Y SIGNOS DE CIRROSIS (desestructuración, captación esplénica o medular)	39 (36.4%)	4 (25.0%)
SIGNOS DE CIRROSIS sin defectos	39 (36.4%)	1 (6.3%)

realizamos gammagrafía dinámica (angiogammagrafía) apreciamos "mancha tumoral" con visualización de la lesión entre los 2 y 4 segundos tras la aorta y persistencia durante la fase venosa.

6.-ULTRASONOGRAFIA (FIGURA 9A y 9B)

Tan solo 76 de los 253 con C.P.H. fueron sometidos a estudio ecográfico. En 54 de los casos se trataba de un H.P.Ca, en 6 de un C.Ca y en los 16 restantes no existía diagnóstico histológico.

En 39 de los 54 H.P.Ca (72.2%) se detectaron lesiones que fueron interpretadas como sugestivas de C.P.H. En otros 2 enfermos las imágenes no pudieron ser etiquetadas como primarias o secundarias y en 4 se interpretaron como metástasis. Era dudosa la presencia de lesiones focales en tres pacientes. Por último, en otros 6 pacientes no se descubrieron lesiones (11.1%). En este tipo de C.P.H. la sensibilidad de la ultrasonografía para lesiones focales hepáticas fue del 83% y para el C.P.H. del 72.2%.

De los 6 pacientes con C.Ca estudiados con ultrasonografía, uno fue diagnosticado de C.P.H., otro de lesión focal no filiada y otros 2 de nódulos tumorales hepáticos metastásicos. En un enfermo se hallaron además signos de colestasis con dilatación de las vías biliares. En los 2 últimos pacientes la exploración fue normal. Es decir, de los 6 enfermos en solo el 66.6% de ellos se descubrieron

lesiones focales y solo en el 16.6% el diagnóstico fue de C.P.H.

De los 16 pacientes en quienes no disponemos de filiación histológica pero que probablemente eran H.P.Ca ya que la AFP era positiva, en 10 los cambios fueron interpretados como C.P.H. (62.5%), en 2 como probables metástasis hepáticas, en uno como lesión focal y en otros tres como hígado sin lesiones. Ello supone que esta técnica reconoció la presencia de lesiones focales hepáticas en el 81.2% de los casos.

7.-TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADORIZADA (FIGURAS 10 y 11)

Fue realizada solo en 25 de los 253 pacientes con C.P.H. (9.9%). En 13 de esos pacientes (52.0%) fue diagnóstica. De los restantes, se detectaron masas hepáticas en 6. En 4 se interpretaron como metástasis, en uno como quiste hidatídico complicado y en otro como un lago biliar. En otros 4 no se objetivó patología y en 2 la exploración no fue concluyente.

De esos 25 pacientes, tan solo en uno se realizó punción citológica de la lesión, la cual fue positiva para el H.P.Ca

8.-FUNCION BIOPSICA ASPIRATIVA CON AGUJA FINA (FIGURA 8)

Fue realizada en 20 pacientes. En 19 bajo control ultrasonográfico y en uno mediante TAC. En 18 de ellos aportó el diagnóstico de H.P.Ca (90%). En los 2 restantes no fue concluyente.

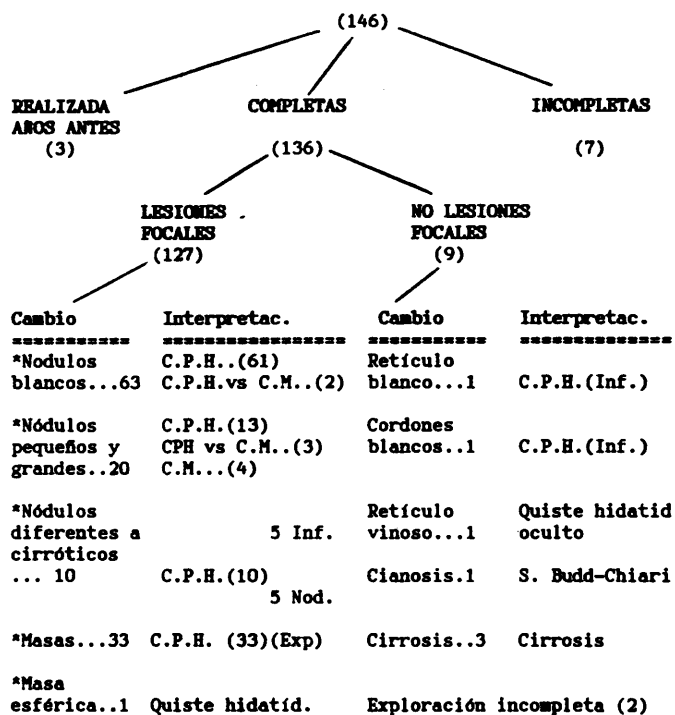
9.-LAPAROSCOPIA

De los 253 pacientes con C.P.H., 146 fueron sometidos a exploración laparoscópica (57.7%). En 7 de ellos la exploración fue incompleta e insuficiente por la presencia de adherencias, ascitis, etc. En 3 casos la laparoscopia se realizó varios años antes, cuando el tumor probablemente aún no se había desarrollado.

De los 136 pacientes restantes en quienes fue posible practicar una laparoscopia completa, en 127 (93,4%) la exploración descubrió alguna lesión focal. De los 9 enfermos restantes, en 4 existían cambios hepáticos sugestivos de masas intrahepáticas, en 3 de cirrosis hepática y en otros 2 la visión del hígado fue incompleta por hemoperitoneo. La sensibilidad de la laparoscopia para descubrir lesiones sugestivas de masa tumoral fue del 93% y las causas del fracaso fueron la localización del tumor en áreas inaccesibles o la visión hepática incompleta.

TABLA XXVI

PACIENTES SOMETIDOS A LAPAROSCOPIA



C.M.=cáncer metastásico; Inf.= tipo infiltrativo; Nod.= tipo multinodular; Exp.= tipo expansivo;

TABLA XXVII

TIPOS MACROSCOPICOS DEL TUMOR EN 129 CASOS

	No	%
TIPO EXPANSIVO	34	26.4
TIPO MULTINODULAR	88	68.2
TIPO INFILTRATIVO	7	5.4

TABLA XXVIII

OTROS HALLAZGOS LAPAROSCOPICOS EN 136 C.P.H.

	No	%
CIRROSIS HEPATICA	109	80.1
POLQUISTOSIS HEPATORRENAL	1	0.7
PORFIRIA HEPATOCUTANEA TARDA	7	5.1
METASTASIS ABDOMINALES	7	5.1
-Peritoneales (3)		
-Peritoneo, epiplon, asas intestinales (4)		
COLESTASIS	1	0.7
CIRCULACION COLATERAL	104	76.5
ASCITIS	70	51.5
-A. Hemorrágica (10)		
-A. no Hemorrágica (60)		

TABLA XXIX

LOCALIZACION DEL TUMOR EN 127 C.P.H.

	No	%
LOBULO DERECHO	50	39.4
LOBULO IZQUIERDO	18	14.2
AMBOS LOBULOS	59	46.4

En 119 casos el diagnóstico laparoscópico fue de C.P.H. (87.5%), en 5 (3.7%) no se pudo decidir entre tumor primario o secundario, en otros 4 (2.9%), el diagnóstico fue de metástasis hepáticas, en 2 (1.47%) de quiste hidatídico y en uno más (0.7%) de síndrome de Budd-Chiari. En otros 3 casos (2.2%) el diagnóstico fue de cirrosis hepática sin degeneración tumoral (TABLA XXVI).

Los tipos macroscópicos (TABLA XXVII) que adoptó el tumor en los 129 pacientes en que se vió endoscópicamente fueron: a) tipo expansivo en 34 casos (26.4%); b) tipo multinodular en 88 (68.2%) y c) tipo infiltrativo en 7 (5.4%). (FIGURAS 12, 13 y 14).

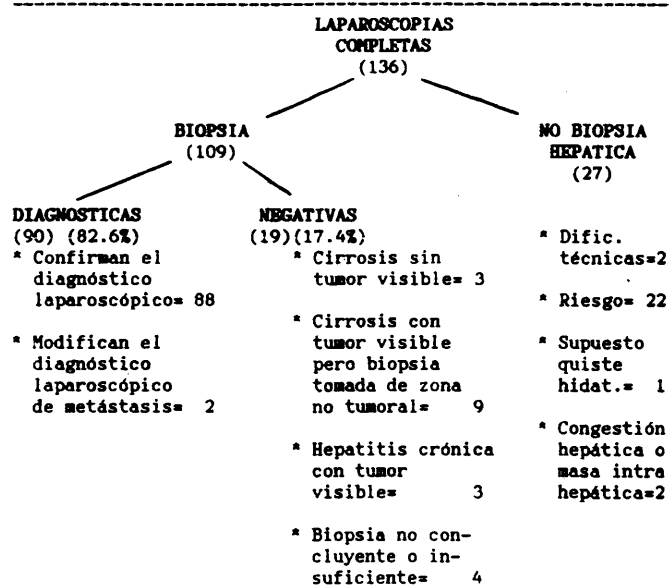
En 4 de los tumores existían depresiones crateriformes en uno o varios nódulos. En uno de los casos se trataba de un angiosarcoma y en los 3 restantes de H.P.Ca asociados a cirrosis hepática. En 1 de estos últimos, los nódulos umbilicados estaban alejados de una gran masa tumoral del tipo expansivo y en los otros dos se trataba de un H.P.Ca. nodular con umbilicación en alguno de los nódulos.

Los restantes hallazgos laparoscópicos realizados figuran en la TABLAS XXVIII y XXIX.

10.-BIOPSIA HEPATICA LAPAROSCOPICA (TABLA XXX)

De los 136 pacientes en quienes se realizó una laparoscopia, en 109 se tomó biopsia hepática. El rendimiento diagnóstico de ésta fue del 82.6% ya que evidenció células

TABLA XXX
UTILIDAD DE LA BIOPSIA LAPAROSCOPICA



TIPOS HISTOLOGICOS

-Hepatocarcinoma.....82
-Colangiocarcinoma... 7
-Angiosarcoma..... 1

tumorales en 90 de los pacientes. En 19 enfermos (17.4%) la biopsia fue negativa para células tumorales. En 12 casos el diagnóstico histológico fue de cirrosis hepática. En 3 de estos casos la laparoscopia no descubrió tumor y sí, tan solo, una cirrosis hepática. En los otros 9 la endoscopia evidenció, además de la cirrosis, un tumor con imagen inconfundible de H.P.Ca, pero la masa no fue biopsiada por considerarse que ello suponía un riesgo que no estaba justificado correr. La biopsia en estos casos fue tomada sobre zonas no tumorales con el fin de filiar la hepatopatía. En otros 3 casos se visualizó el tumor sin biopsiarlo. La biopsia fue tomada del hígado no tumoral y mostró una hepatitis crónica activa. En otros 4 casos la biopsia tomada del tumor fue negativa, no concluyente o insuficiente.

En 27 pacientes no se tomó biopsia hepática. Eso ocurrió en 2 casos por dificultades técnicas debidas a la existencia de un hemoperitoneo y en otros 22 por existir factores de riesgo (coagulopatía, red vascular tumoral muy espesa, signos sugerentes de necrosis tumoral). En todos esos casos la imagen de la masa tumoral era característica y ofrecía pocas dudas. En un paciente más con una masa esférica en el lóbulo derecho, la biopsia no se realizó al haber sido interpretada como un quiste hidatídico. En los otros 2 casos la biopsia no se tomó por existir signos sugestivos de congestión hepática. Tan solo en dos ocasiones (2.2%) la biopsia modificó o eliminó las dudas diagnósticas existentes

en laparoscopia. En los restantes 88 casos (97.7%) la biopsia confirmó el diagnóstico laparoscópico de C.P.H.

11.-ARTERIOGRAFIA

Se realizó en solo 44 de los 253 C.P.H. (17.4%). Fue sugestiva de C.P.H. en 39 de esos pacientes (88.6%) y errónea en los restantes (11.4%). En 2 casos el diagnóstico arteriográfico fue de cirrosis hepática, en otros 2 de probables metástasis hepáticas y en un caso más de sospechoso de tumor hepático.

Las imágenes arteriográficas halladas las hemos recogido en la TABLA XXXI.

En 39 pacientes (88.6%) existía un aumento de los vasos en el nódulo o masa tumoral. Se trataba de vasos dilatados pero de calibre irregular, arrosariado, de distribución anárquica, que formaban imágenes diversas, tales como en tirabuzón o coma.

En 41 (93.2%) se observó lo que se denomina "mancha tumoral" durante la fase parenquimatosa. Consiste en áreas en las que se retiene el contraste -generalmente irregulares y no homogéneas- una vez que el resto del parénquima se ha aclarado.

En 23 enfermos (52.3%) se reconoció el paso directo del contraste desde el árbol arterial al venoso. En todos

TABLA XXXI

HALLAZGOS ANTERIOGRAFICOS EN 44 PACIENTES CON H.P.Ca

	No	%
HIPERVASCULARIZACION	39	88.6
TINCION VASCULAR	41	93.2
SHUNT ARTERIO-VENOSO	23	52.3
AUMENTO CALIBRE ART. HEPATICA	27	61.4
DESPLAZAMIENTO ARTERIAS HEPATICAS	29	65.9
TROMBOSIS VENOSAS	5	11.4

ellos se trataba de "shunt" entre pequeños vasos intrahepáticos y no entre troncos vasculares principales. El calibre de la arteria hepática estaba aumentado en 27 casos (61.4%), exclusivamente la rama del lóbulo o segmento donde asentaba el tumor. También fue frecuente (63.9%) el que los vasos arteriales estuvieran elongados y rechazados por los nódulos o masas tumorales. Más rara fue la demostración de trombosis venosas (11.4%) (FIGURAS 15 y 16).

12.-TRATAMIENTO

De los 253 pacientes estudiados, solo 11 fueron sometidos a hepatectomía parcial y otros 4 a ligadura de la arteria hepática. En ningún caso realizamos tratamiento quimioterápico sistémico o arterial ni les sometimos a radioterapia.

La supervivencia de los cuatro pacientes a quienes se realizó una ligadura de la arteria hepática fue menor de 6 meses. Dos de ellos fallecieron en el posoperatorio.

En 27 pacientes se realizó una laparotomía pero de ellos solo en 11 el tumor hepático hallado fue resecable. Las indicaciones de la laparotomía fueron muy variadas: hemoperitoneo, hemorragia digestiva alta, ictericia obstructiva y sospecha de neoplasia vesicular.

En esos 11 pacientes se realizó una lobectomía. Siete de ellos murieron durante el posoperatorio (4 de ellos en el

Hospital y los otros 3 en su domicilio tras ser dados de alta en situación terminal). Un octavo paciente, portador de un H.P.Ca fibrolamelar, falleció a los 8 meses de la hepatectomía. Solo 3 pacientes vivieron más de 18 meses. De ellos, solo en un caso tenemos constancia de que viva a los 2 años de la intervención.

13.-PRONOSTICO

Conocemos la evolución seguida por 239 de los 253 pacientes con C.P.H. Ello fue determinado por el seguimiento clínico directo de los pacientes o bien mediante llamada telefónica a los familiares de aquellos de quienes se había interrumpido el contacto. Todos ellos excepto 5 habían fallecido antes de concluir este estudio. Las figuras 19 y 20 muestran la curva de supervivencias de esos pacientes. El 54.8% de ellos fallecieron antes de cumplir el mes de haber realizado el diagnóstico. El 70.3% no alcanzaron el segundo mes y el 80.4% no superaron el primer trimestre. A los 6 meses tan solo sobrevivían el 10.4% de los pacientes y a los 12 meses el 3.7%. Más de un año vivieron 9 pacientes pero de ellos 4 más fallecieron antes de los 15 meses del diagnóstico. De los 5 pacientes que vivían al finalizar el estudio, en 4 el diagnóstico se había realizado unos 18 meses antes y en el quinto dos años. En 3 de estos pacientes se

FIGURA 19

SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CANCER PRIMITIVO DE HIGADO

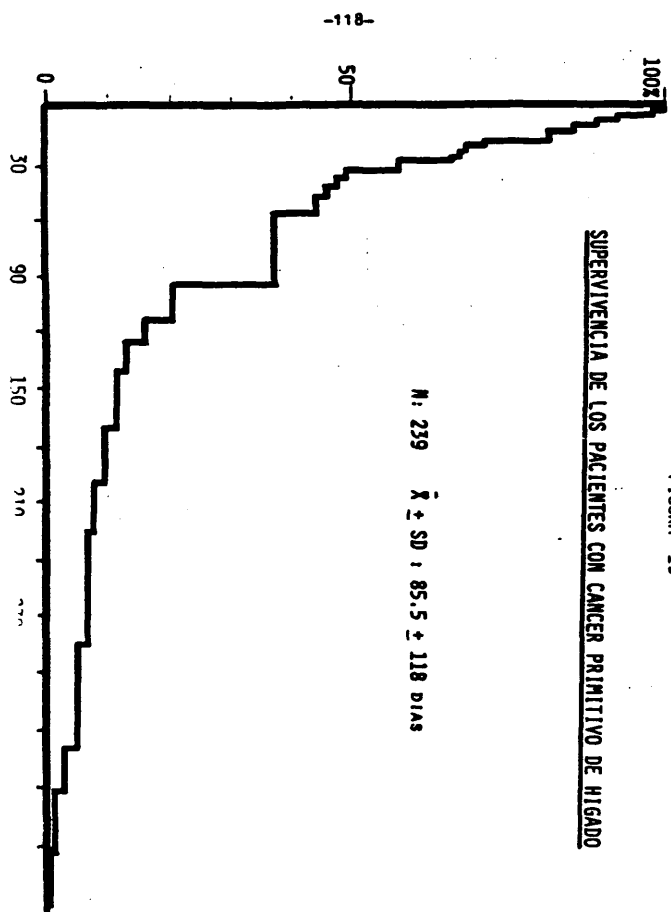
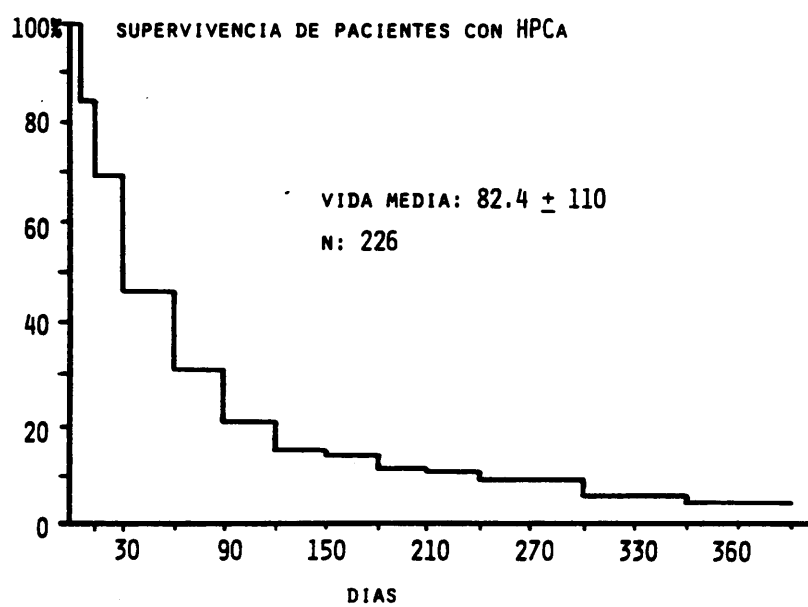


FIGURA 20



había practicado una hepatectomía parcial tras el diagnóstico.

El análisis comparativo de las curvas de supervivencia de los 239 de quienes tenemos constancia nos muestra que ninguno de los siguientes factores influyó sobre la supervivencia de los pacientes: edad, sexo, asociación con cirrosis hepática, positividad de la AFP (FIGURAS 21-24). Si hubo algunas diferencias en las curvas de supervivencia según que la bilirrubina fuera superior o inferior a 3 mg/dl, el grado funcional, el etilismo y el estadio evolutivo del tumor. (FIGURAS 25 - 28).

La repercusión de las circunstancias asociadas al C.P.H. sobre la supervivencia de los pacientes, la analizamos también atendiendo a la supervivencia media de los diferentes grupos. La TABLA XXXII recoge esos resultados.

La supervivencia media de los pacientes con H.P.Ca fue muy inferior (82.4 ± 110 días) a la de los que tenían un C.Ca (156 ± 239 días), sin embargo ese descenso carecía de significación estadística debido al escaso número de C.Ca (10 pacientes) y a la gran desviación standard.

FIGURA 21

VALOR PRONOSTICO DE LA EDAD

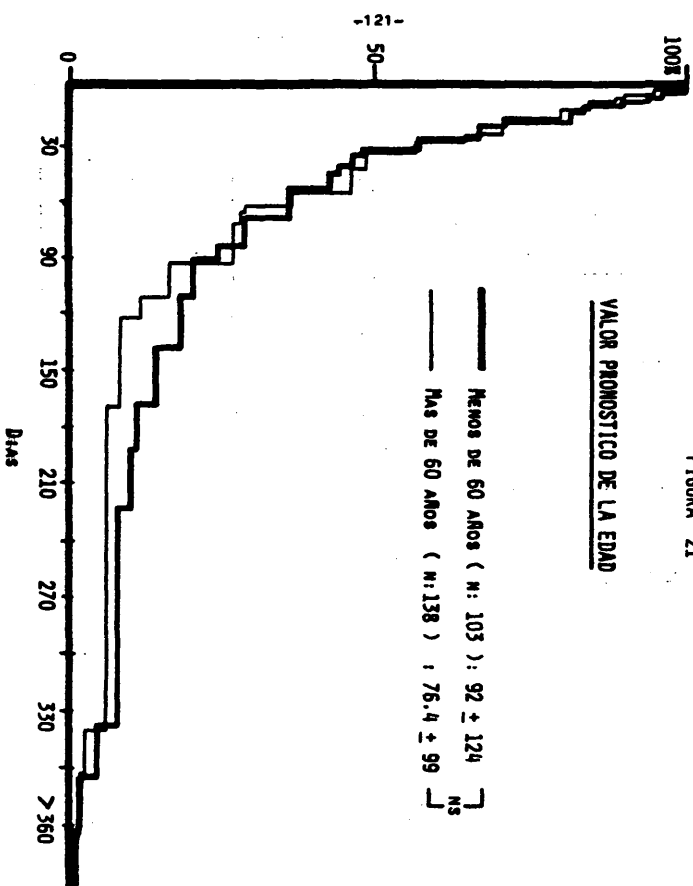
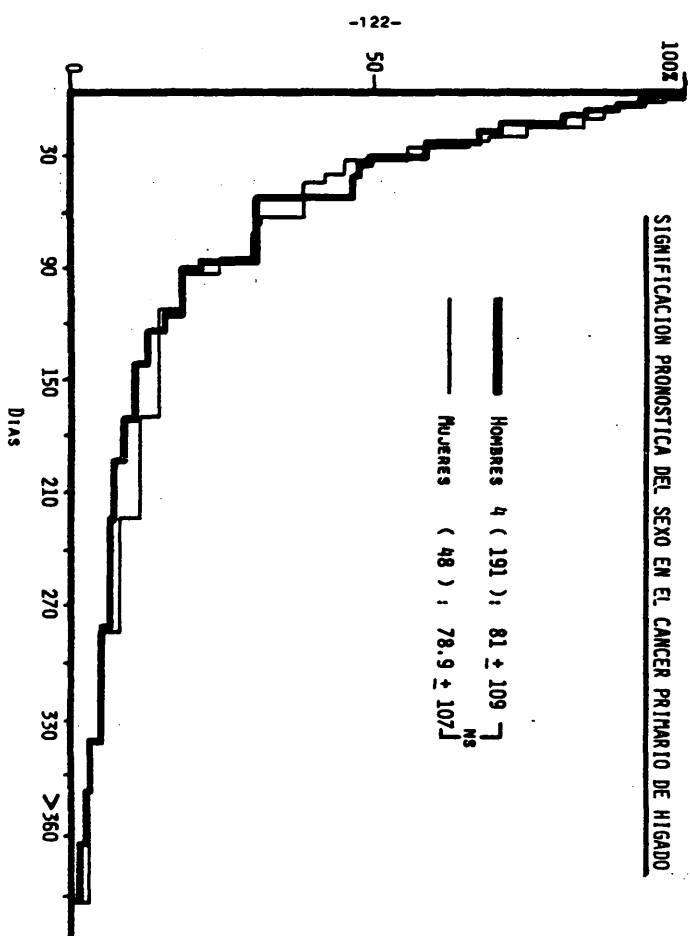


FIGURA 22

SIGNIFICACION PRONOSTICA DEL SEXO EN EL CANCER PRIMARIO DE HIGADO



-122-

FIGURA 23

SIGNIFICADO PRONOSTICO DE LA ALFA FETO PROTEINA

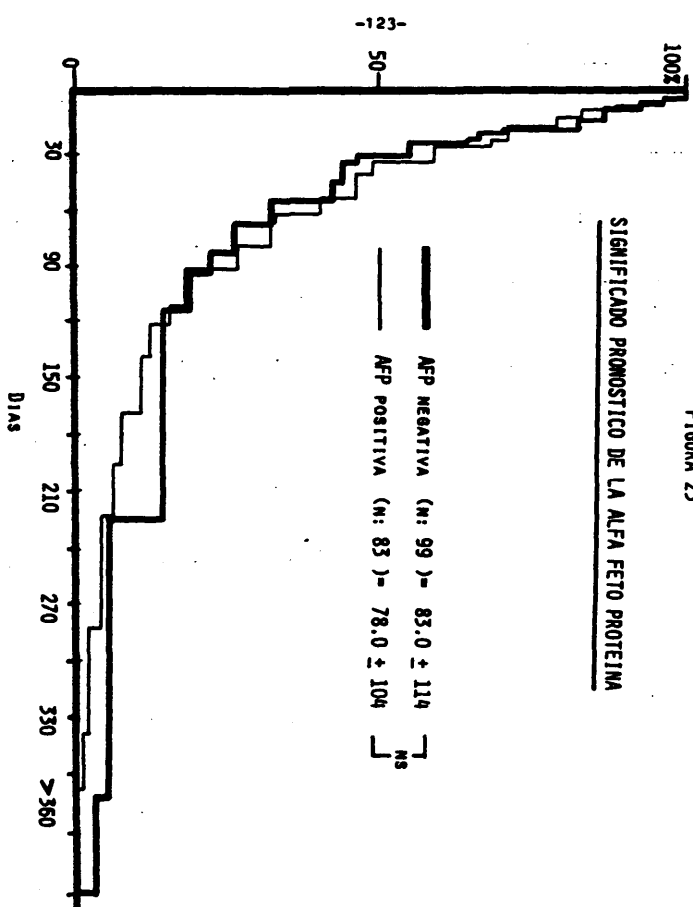


FIGURA 24

SIGNIFICACION PRONOSTICA DE LA CIRROSIS ASOCIADA AL C.P.H.

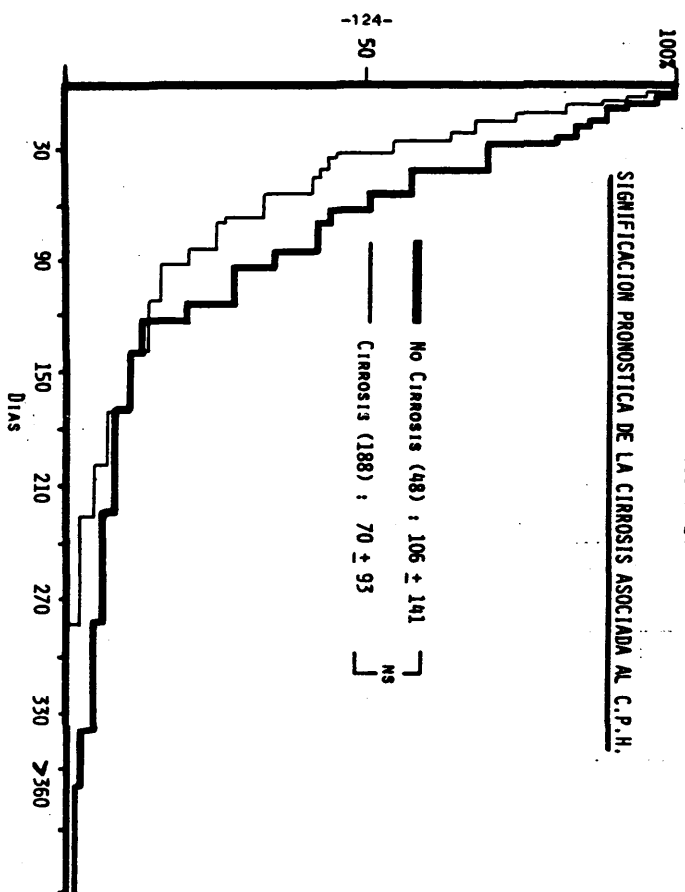


FIGURA 25

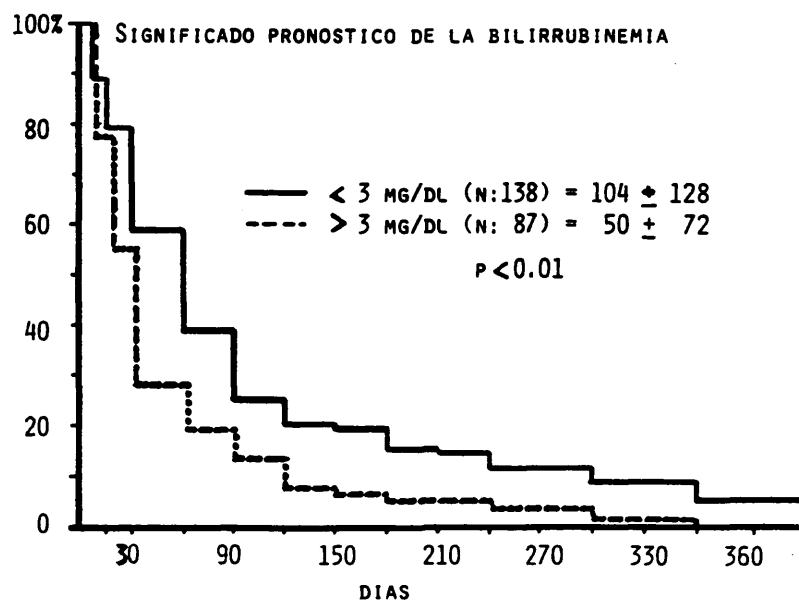


FIGURA 26

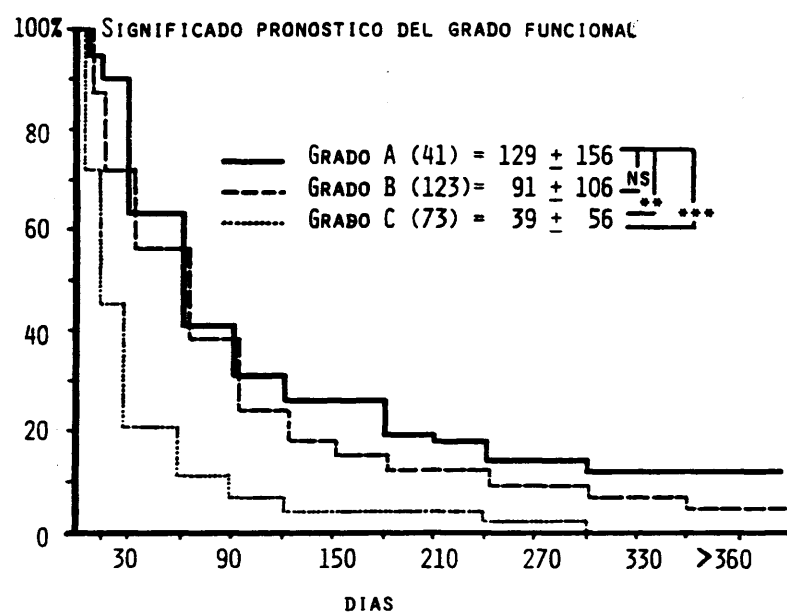


FIGURA 27

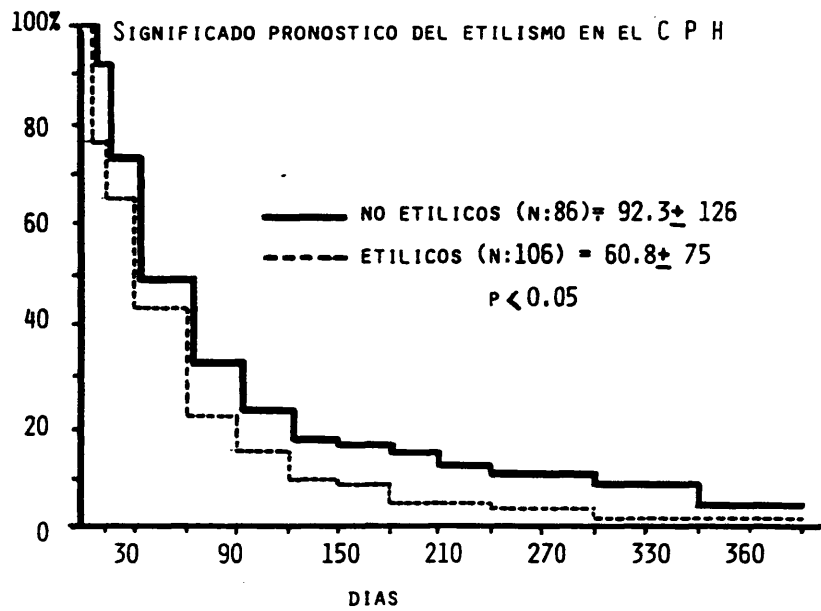


FIGURA 28

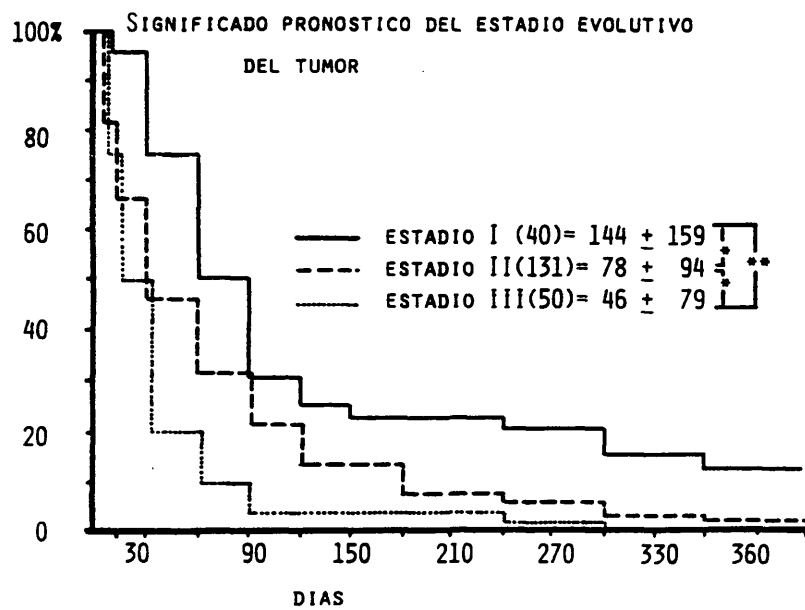


TABLA XXXII

INFLUENCIA DE LOS FACTORES ASOCIADOS AL CANCER PRIMITIVO DE HIGADO SOBRE LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES

	(n)	DIAS MEDIA \pm DS	p
CANCER SINTOMATICO	222	85.5 \pm 118	NS
vs ASINTOMATICO	17	84.0 \pm 55	
BILIRUBINA			< 0.01
< 3 mg/dl	138	104 \pm 128	
> 3 mg/dl	87	50 \pm 72	
ETILISMO			< 0.05
-NO	86	92.3 \pm 126	
-SI	106	60.8 \pm 75	
ALFA-FETOPROTEINA			NS
-NEGATIVA	99	83 \pm 114	
-POSITIVA	83	78 \pm 104	
CIRROSIS ASOCIADA			NS
-NO	48	106 \pm 141	
-SI	188	70 \pm 93	
GRADO DE INSUFICIENCIA HEPATICA] NS]] <0.01]] <0.001]
-A	41	129 \pm 156	
-B	123	91 \pm 106	
-C	73	39 \pm 56	

TABLA XXXII (Continuacion)

INFLUENCIA DE LOS FACTORES ASOCIADOS AL CANCER PRIMITIVO DE
HIGADO SOBRE LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES

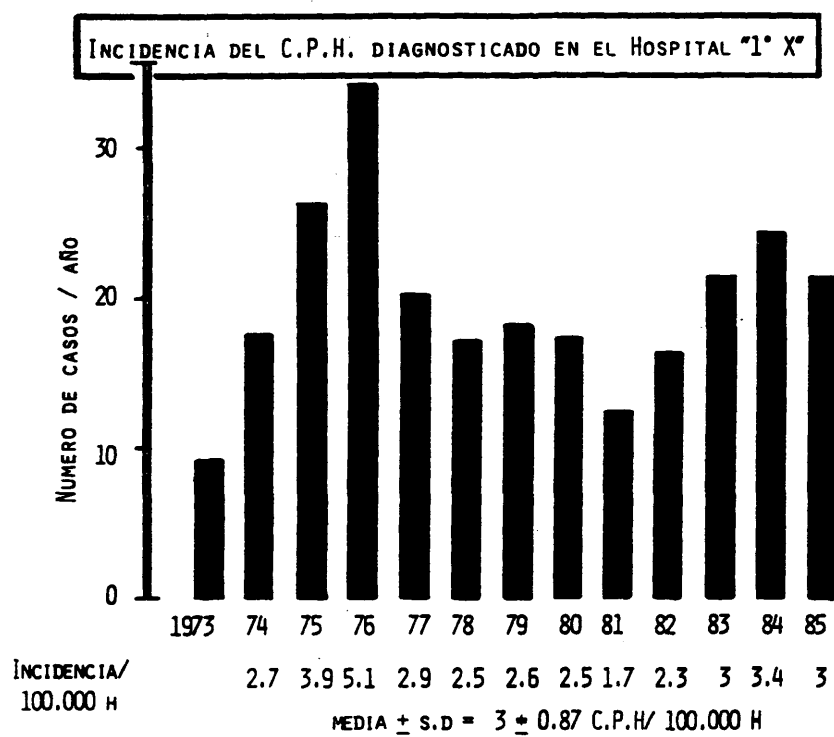
ESTADIO EVOLUTIVO DEL C.P.H.			
-ESTADIO I	40	144±159	$\left. \begin{array}{l} <0.05 \\ \text{NS} \\ <0.05 \end{array} \right\}$
-ESTADIO II	131	78±94	
-ESTADIO III	50	46±79	
SEXO			
-HOMBRE	191	81±109	NS
-MUJER	48	78.9±107	
EDAD			
< 60 años	103	92±124	NS
> 60 años	138	76.4±99	
TIPO HISTOLOGICO			
-Hepatocarcinoma	226	82.4±110	$\left. \begin{array}{l} \text{NS} \end{array} \right\}$
-Colangio Ca	10	156±239	
-Angiosarcoma	1	60	
-Rabdomiosarcoma	1	40	
-HPCa fibrolamelar	1	240	
GENERAL	239	85.5±18	

V) DISCUSION

1.-INCIDENCIA

1.1.-Nuestro estudio muestra que la incidencia del C.P.H. fue ascendiendo progresivamente hasta el año 1.976 tras lo cual sufrió una regresión que se prolongó hasta 1.981 para después ir ascendiendo de nuevo hasta que, en 1.986 finalizamos el estudio. Las incidencias halladas han oscilado entre el 1.75/100.000 habitantes/año en 1.981 y el 5.15/100.000/año en 1.976 (FIGURA 29). Una curva similar a la nuestra ha sido hallada en la Fundación Jiménez Díaz, en Madrid, cuando analizaron la prevalencia del C.P.H. en cirrosis procedentes de autopsia (44). No disponemos de una explicación satisfactoria para todos estos cambios. Los aumentos observados durante los primeros años del Hospital "10 de Octubre" pudieron estar en relación con la disponibilidad progresiva de mejores medios de diagnóstico y con la ampliación del área de cobertura asistencial del centro; sin embargo, no entendemos bien la razón de la depresión que siguió a 1.976 y que se prolongó hasta 1.981.

FIGURA 29



La población atendida durante esos años ha sido similar y no creemos que haya existido una exposición variable a un carcinógeno que haya sido el responsable de esas oscilaciones. Creemos que esos cambios son consecuencia de factores inherentes a la metódica de diagnóstico o a la valoración del volumen de la población atendida por nuestro centro. Así, por ejemplo, el nuevo ascenso de la incidencia del C.P.H. puede estar relacionado con la introducción de nuevas metódicas en el diagnóstico de C.P.H. y con los cambios que estos nuevos métodos han representado en el manejo diagnóstico de esos enfermos. Un ejemplo de ello ha sido el que el número de pacientes que necesitan ser sometidos a laparoscopia para llegar al diagnóstico de C.P.H. ha descendido desde la introducción del ultrasonido.

Si hacemos abstracción de las mencionadas oscilaciones en la incidencia del C.P.H. y nos centramos en la incidencia media del tumor, obtenemos la tasa del 3 ± 0.87 C.P.H./100.000 habitantes/año. Esta tasa es inferior al 9.9/100.000/año mencionado por Zubiri (45) y ocupa un lugar intermedio entre las que se citan en otros países de nuestro área socio-cultural. En los EEUU la incidencia del C.P.H. es del 1.4/100.000 h./año, en Inglaterra del 1.2/100.000 h./año y en Australia igual que en EEUU. En Francia esa incidencia de tumores hepáticos asciende al 7.1/100.000 h./año y en Italia a 11.3/100.000 h./año. La fiabilidad de estas cifras es, sin embargo, dudosa ya que no se limita esa incidencia al C.P.H.

sino a tumores hepáticos en general (8). COSTIN y STEINITZ (16) recogieron la incidencia del C.P.H. en judíos de diferentes procedencias y hallaron que entre los nacidos en Europa occidental y America era del 4.1/100.000 h./año, en los de Rumanía del 9.8/100.000 h./año y en los procedentes de Bulgaria y Grecia del 15.6/100.000 h./año. En los judíos nacidos en diferentes partes de Asia Menor y Africa osciló entre el 6.2 y el 15.5 C.P.H./100.000 h./año. Es bien sabido que en los países orientales, Japón, China, es un tumor muy frecuente. En Taiwan, LIN et al. (46) halló que la mortalidad por H.P.Ca. fue de 26.1/100.000 h./año en los hombres y de 8.14/100.000 h./año en la mujer. En Japón la incidencia media es del 12.2/100.000 h./año (8). Las incidencias de C.P.H. más altas proceden del Africa subsahariano. En los hombres negros de Mozambique alcanzó el 98.2/100.000 h./año, entre los varones negros de Rodesia el 21/100.000 h./año y entre esa misma población de Sudafrica, el 22/100.000/año (47).

1.2.-El C.P.H. supuso el 0.97/1.000 ingresos en el Hospital. Es difícil comparar esta prevalencia con la procedente de otras áreas geográficas puesto que las poblaciones de referencia no siempre son similares. WEISS y HANAK, en Austria (48) encuentra una prevalencia media del 6.3/1.000 ingresos en un Servicio de Gastroenterología. Es decir, se trata de una población de referencia con un riesgo elevado de portar un C.P.H.

1.3.-La prevalencia del C.P.H. en las autopsias fue del 51/1.000 autopsias. La prevalencia de este tumor en el mundo occidental es mucho más baja, en especial en los países anglosajones (TABLA XXXIII). En la revisión de HERXHEIMER de la literatura de finales del siglo XIX y del inicio del presente (2), se señalan prevalencias en Alemania que oscilan entre 0.33 y 0.8/1.000 autopsias. LUBASCH estudió este problema para el Comité Alemán para la Investigación del Cáncer y halló entre 97.819 autopsias, 1.2 C.P.H./1.000 autopsias y JUNGHANN, del Instituto Schmorl de Dresden, descubrió 1.23 C.P.H./1.000 autopsias entre un total de 31.777. La experiencia de varios centros de Patología que estudiaron la prevalencia del C.P.H. es coincidente. Por la misma época, YAMANE (49) analizó este problema en Japón. En esta región ya encontró que la prevalencia se elevaba a 22.8/1.000 autopsias, lo cual era coincidente con los hallazgos de otros (50, 51). En Bulgaria, BRAILSKI (52) señala una prevalencia del 6/1.000 autopsias. WEISS y HANAK (48) encuentran una prevalencia muy variable de unos años a otros pues osciló entre 19 y 47/1.000 autopsias. En Suecia, OHLSSON y NORDEN (53) encuentran 13.7/1.000 autopsias; en Alemania SIEVERS (54) 10.6/1.000 autopsias; En U.S.A. PORTILLO y GOTTLIEB (55) 6.9/1.000 autopsias; en Chile, HERMOSILLA et al. (56) 3.6/1.000 autopsias y en Mexico, LOPEZ CORELLA et al (57) 5.6/1.000 autopsias. En los países de extremo oriente y de Africa la prevalencia asciende

significativamente. En Japón, MIYAKE (58) señala un 23.6/1.000 y en China, YING et al. (59) del 30.6/1.000. En España MARTINEZ TELLO (60) recopiló la experiencia de 15 grandes hospitales de diferentes regiones y halló este tumor en el 23.7/1.000 autopsias. Esta misma prevalencia la detectó este grupo de autores cuando revisaron la experiencia de 40 hospitales españoles (61). En Barcelona BOMBI et al. (62) lo descubre en 34/1.000 autopsias y VILASECA et al. (63) en 18/1.000 autopsias. En Madrid, HERNANDEZ GUIO et al. (64) y BLANES et al. (65) lo encuentran en el 14 y 15/1.000, respectivamente, de las autopsias. Por último, en Vizcaya, DEL VILLAR et al. (66) lo hallan en el 26.3/1.000 de sus autopsias.

Como vemos, la mayoría de los estudios españoles que han tratado este tema, descubren prevalencias comparables a las mencionadas en Japón o en otros países con alta incidencia de este tumor.

La frecuencia del C.P.H. en nuestra serie de autopsia es especialmente alta y merece algunas consideraciones antes de aceptarla como válida y representativa de lo que ocurre en nuestro país. Existen factores que pueden determinar cierta selección en los pacientes autopsiados. En países como el nuestro en que la autopsia no es obligatoria y existe resistencia familiar a su aceptación, su realización o no depende en gran medida del interés del médico responsable en su logro. Cuando, como en nuestro caso, existía especial

interés por el conocimiento del C.P.H., es muy fácil que la insistencia por lograr la autorización familiar para la autopsia fuera superior a la ejercida por médicos de otros Servicios donde la probabilidad de existir un C.P.H. es muy inferior (Traumatología, Ginecología, etc.). De esta manera, de forma involuntaria, se produce una selección del material que puede justificar estas altas prevalencias del C.P.H. en las autopsias. Este factor puede explicar que en el 41.5% de los cirróticos autopsiados existiera un C.P.H. (Tabla IIA). El papel del interés por el C.P.H. sobre la frecuencia de su hallazgo en autopsia ha sido señalado también por WEISS y HANAK (48). Estos autores señalan cómo en un mismo hospital la prevalencia del C.P.H. ascendió desde el 19/1.000 al 47/1.000 coincidiendo con la presencia del Profesor Seifert como responsable del Servicio de Medicina Interna. Pasado este tiempo, el interés por este tumor disminuyó y con ello su hallazgo en autopsia que cayó a 30/1.000. Con el renacimiento del interés por el problema durante los años 70, su prevalencia creció hasta el 103/1.000 autopsias. Otro factor que modifica la prevalencia del hallazgo del C.P.H. es la frecuencia con que se practicaron autopsias en los fallecidos. WEISS y HANAK señalan cómo encontraban solo 11 C.P.H. cada 100 cirrosis cuando el porcentaje de cirróticos autopsiados era del 43% pero el porcentaje del hallazgo ascendió al 44% cuando el 100% de los cirróticos era autopsiado.

1.4.-El hallazgo de un C.P.H. en el curso de una laparoscopia es bastante frecuente en nuestra experiencia. Su incidencia anual media fue del $32 \pm 13.2/1.000$ laparoscopias. En España se han publicado otros estudios con resultados bastante discrepantes entre sí. BORDAS et al. (67), en Barcelona, encuentran 43 C.P.H. cada 1.000 laparoscopias y PEREZ JIMENEZ et al. (68), en Madrid, 11.5 C.P.H. en ese mismo número de exploraciones. En Hungría, SAFRANY (69) llega a la cifra de 68.3 C.P.H. y WITTMANN (70) tan solo a 10/1.000. En Alemania, KLEMM (71) halla también 19 C.P.H./1.000, mientras que WILDEHIRT (72) no pasa del 1.8/1.000. (TABLA XXXIV)

1.5.-Un parámetro que frecuentemente se emplea para valorar la prevalencia del C.P.H. es su referencia al número de tumores malignos de toda naturaleza descubiertos en autopsia. En la presente serie, el C.P.H. representó el $16.5 \pm 8.1\%$ de todos los tumores malignos. Una idea de la importancia de esta cifra nos la da su comparación con esta misma en otras series (TABLA XXXIII). En Suecia, OHLSSON (53) encuentra el 3.3%; en Grecia, SYMEONIDIS (76) refiere un 12.8%; en los Estados Unidos, STEINER, (77) halla ser de 1.4%; este mismo investigador en Africa lo sitúa en el 23.2%. En Singapur, SHANMUGARATNAM (78) halla el 17.8. En Japón, MIYAKE (58), el 6.8% y en China YING et al. (59), el 18.9%. Como vemos, también aquí encontramos que el C.P.H. representa

TABLA XXXIII

PREVALENCIA DEL C.P.H. EN AUTOPSIA

	PAIS (o ciudad)	AÑO	No Autopsias	CPH/ 1000 Aut.	CPH/TM %
EUROPA					
LUBARCH	ALEM.		97.819	1.2	-
JUNGHANN	ALEM.		31.777	1.23	-
OHSSON	SUEC.	1965	8.837	13.7	3.3
MAC SWEEN	INGL.	1974	21.565	4.6	-
SIEVERS	ALEM.	1973	4.441	10.6	-
SYMEONIDIS	GREC.	1964	7.462	22.0	12.8
MART. TELLO	ESPARA	1977	12.199	23.7	9.8
REUJ					
PURTILLO y GOTTLIEB	BOSTON	1973	14.000	6.9	-
STEINER	L. ANG.	1954	35.293	2.5	1.4
AFRICA					
STEINER	LAGOS	1960	2.000	13.0	23.2
DAVIES	UGANDA	1961	5.728	19.0	-
ASIA					
SHAUMUGA- RATNAN	SINGA- PURE	1961	9.893	9.5	17.8
MIYAKE	JAPON	1961	6.429	23.6	6.85
YING et al.	CHINA	1963	3.498	30.6	18.9
LATINO AMERICA					
L.CORELLA	MEXICO	1968	6.558	5.6	1.98
PALACIO	ARGENT.	1962	10.193	5.5	-
HERMOSILLA	CHILE	1950	4.337	3.6	-

Basado en MARTINEZ TELLO (60)

TABLE XXXIV
PREVALENCIA DEL C.P.H. EN LA LAPAROSCOPIA
(REFERENCIAS DE LA LITERATURA)

AUTORES	1.000 LAPAROSCOPIAS
BORDAS et al., Barcelona	42.6
PEREZ JIMENEZ et al., Madrid	11.5
SOLIS et al., Madrid	32.1
SUDUCA et al., Toulouse, Francia	8.1
WILHIRT, Alemania	1.8
KLEMM, Alemania	10.0
WITTMANN, Hungría	10.0
SAFRANY, Hungría	68.3

en España un alto porcentaje de tumores malignos hallados en autopsia, solo ligeramente inferior al descubierto en los países orientales o subsaharianos. Sin embargo, la aceptación de esas cifras requiere ciertas precauciones y merece algunas consideraciones. También aquí pueden existir factores que contribuyen a seleccionar para autopsias fallecidos con mayor probabilidad de ser portadores de un C.P.H. En efecto, gran número de pacientes con tumores operables (estómago, colón, mama, etc.) cuando fallecen frecuentemente han sido sometidos antes a cirugía y no son autopsiados por estar el diagnóstico suficientemente claro. La reducción del número de cánceres "operables", que además son los más frecuentes, de la serie autopsica, contribuye a que el porcentaje de tumores "no operables", entre ellos el C.P.H., aumente.

Por nuestro estudio es difícil dar una contestación definitiva que ayude a resolver la polémica sobre un presunto aumento de la incidencia de este tumor. Ya hemos ido viendo cómo en nuestro medio resulta difícil decidir el número total de C.P.H. existente así como también la amplitud real de la población asistida por nuestro Hospital. Las dificultades inherentes a la práctica de las autopsias, nuestro interés por conseguir las, el deseo personal de tener confirmación del diagnóstico de C.P.H. y el grado de incentivación profesional y científica, son factores que influyen sobre el número de C.P.H. incluidos en el estudio. La población teórica que cubre asistencialmente nuestro Hospital es fácil de conocer

pero ha ido aumentando progresivamente a lo largo de los años desde 660.000 a 700.000 habitantes. Sin embargo el carácter de hospital de referencia ha determinado que numerosos pacientes con patología grave o complicada, procedentes de otras áreas del país, hayan sido atendidos en nuestro centro. Ello contribuye a hacer imprecisa la magnitud de la población atendida. Por último, para asegurar que la prevalencia de este tumor ha cambiado es preciso valorarla comparando periodos de tiempo suficientemente amplios y alejados entre sí. Los trece años que abarca nuestro estudio es un periodo demasiado corto para dar contestación a esta cuestión.

Entre todos los datos que hemos recogido y que nos pueden ayudar a formar una idea sobre este aspecto, está el del análisis de su prevalencia en la laparoscopia, comparándola con la recogida por nuestro grupo en años anteriores. Esta comparación es aceptable ya que las personas que han realizado la exploración han sido siempre las mismas y los criterios utilizados para establecer el diagnóstico de C.P.H. no han variado: "biopsia dirigida bajo visión laparoscópica de todo nódulo que por su tamaño, color o vascularización se diferencie del resto del parénquima". La evolución de esa prevalencia está recogida en la FIGURA 30 y en la TABLA XXXV.

En esta tabla se observa que se ha producido un aumento progresivo de esa prevalencia hasta finalizar 1976 en que alcanzó su nivel más alto. A partir de entonces ha

FIGURA 30

VARIACIONES DE LA INCIDENCIA DEL C.P.H. ENTRE 1974 Y 1985

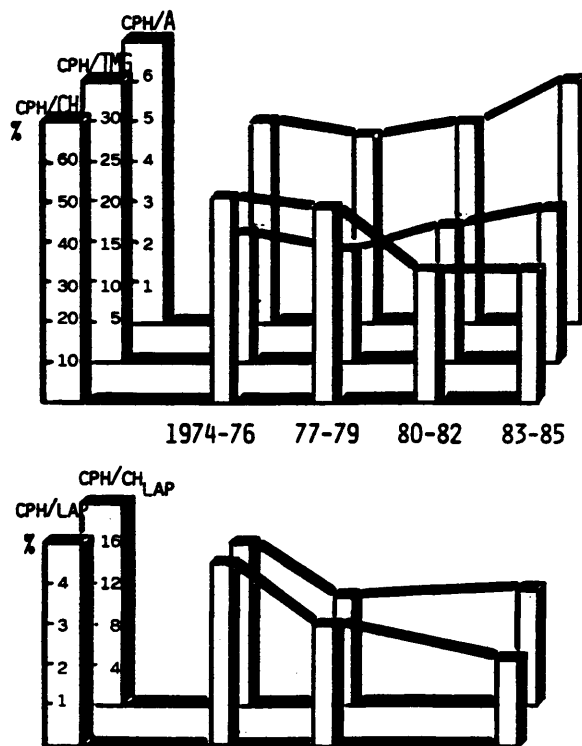


TABLA XXIV

PREVALENCIA DEL C.P.H. EN LA LAPAROSCOPIA

AÑOS	1964-67	1968-71	1972-73	1974-76	1977-80	1980-85
%	0.5	1.75	4	4.5	3	2.36

descendido y se mantiene alrededor del 2.5%. El descenso del C.P.H. en la laparoscopia es atribuible al auge que la ultrasonografía y la tomografía axial computadorizada han adquirido en el diagnóstico de las lesiones focales del hígado. Desde que estas exploraciones se realizan rutinariamente en nuestro centro, el número de pacientes con lesiones focales del hígado que requieren laparoscopia ha disminuido.

Un aumento de la prevalencia del C.P.H. en España ha sido referido por otros aunque no aceptado por todos. CORTES (44) presenta la experiencia de la Fundación Jiménez Díaz desde los años 60 hasta 1.984 en la que se comprueba que la evolución de la prevalencia del C.P.H. en cirróticos autopsiados fue aumentando progresivamente desde el 7.9%, en el periodo 1.960-63, hasta el 55.8% en el 1.971-1.975. Tras ello descendió al 54% en el 1.976-80, para de nuevo ascender en el 1.981-83 hasta el 54%. Esta experiencia ha sido contestada por varios grupos barceloneses. BOMBI et al. (62) encuentran que la prevalencia del C.P.H. en la autopsia ha permanecido constante entre 1.971 y 1.984 -en el 3.4%- si bien es cierto que su prevalencia entre cirróticos también fue ascendiendo desde el 13.4 al 22.5%. VILASECA et al. (63) hallaron que el C.P.H. representaba entre 1.969 y 1.974 el 1.6% de todas las autopsias y el 13 % de todas las cirrosis, mientras que en el periodo 1.975-1.984, lo primero fue del 1.9% y lo último del 18%. Nosotros no hemos comprobado que la

incidencia por trienios del C.P.H. en relación con el número de autopsias practicadas o en relación con las cirrosis halladas en ellas haya cambiado a lo largo de estos 13 años. No obstante, aún cuando los cambios hubieran sido significativos, somos excépticos sobre su significación. Ya hemos comentado más arriba cómo la ausencia de autopsia rutinaria permite que múltiples factores, ajenos a la incidencia real del tumor, puedan influir sobre la frecuencia de su hallazgo.

En otros países se han citado aumentos de la prevalencia del C.P.H. MAC SWEEN, en Glasgow (79), halló en los años treinta un C.P.H. en el 8.3% de las cirrosis autopsiadas y en los sesenta, en el 18.9%. LEE, en Londres (80) lo observó entre 1.914 y 1.923 en el 8.3% y entre 1.954 y 1.963, en el 19.6%. MAC DONALD (81), en Boston, lo halló en el 3.2% entre 1.917 y 1.954, mientras PORTILLO (55), en el mismo centro, entre 1.955 y 1.968 lo encontró en el 5%.

2.-EDAD

La EDAD de nuestros 253 enfermos oscilaba entre los 18 y los 87 años (media \pm SD=60 \pm 10 años), pero 173 (68.4%) tenían una edad comprendida entre los 50 y los 69 años y tan solo 10 (3.9%) tenían menos de 40 años. (FIGURA 17).

De nuestro estudio se deduce que este tumor puede presentarse a cualquier edad, sin embargo destaca su predilección por la sexta y séptima décadas de la vida. La

ausencia de casos por debajo de los 10 años es atribuible a que el estudio se ha realizado en sujetos adultos.

Las series más antiguas reunidas por EGGERL (4), YAMAGIWA (5) y HERXHEIMER (2) son coincidentes con nuestra experiencia y aportaciones posteriores confirman lo dicho (15, 16, 51, 82-89). Muestra de ello es la serie amplia y reciente hecha en Francia (90) en 197 enfermos en la que la edad media es de 63 ± 12 años.

En los países del tercer mundo donde esta enfermedad es especialmente frecuente, la edad preferida se desplaza a épocas más juveniles. En efecto, en Ghana, Gambia, Senegal, Mozambique, Rhodesia y población bantú, la máxima prevalencia se observa entre los 30 y 35 años (91) o entre los 40 y 45 años en el sud-este asiático. En una serie procedente de Nepal (92) la edad media se sitúa entre los dos extremos referidos (35-64 años). Es de destacar el estudio clínico-patológico (93) hecho en Filipinas en 150 casos de H.P.Ca. autopsiados desde 1.977 a 1.983. Comparando con los casos aportados en Japón, la edad fue aproximadamente 10 años menor en Filipinas. Esta serie incluye también pacientes de 10 y 11 años.

Hay asimismo series que recogen H.P.Ca. en niños y adolescentes (92, 94, 95). Como hemos dicho antes, nuestro estudio solo incluye adultos.

Parece por tanto, que los factores a los que están sometidos esas poblaciones influyen no solo aumentando la

morbilidad del CPH sino favoreciendo su aparición más precoz.

Recientemente KEW y MACEROLLO (96) han estudiado las características de los C.P.H. en la población negra sudafricana en relación con la edad. Estos autores han observado cómo los pacientes con este tumor y menos de 30 años tienen prácticamente siempre marcadores séricos del VHB, mientras que no es raro que falten en los mayores de 50 años. Sin rechazar que a lo largo del tiempo se haya producido algún cambio en los factores etiológicos que conducen al desarrollo del cáncer, lo más probable es que la ausencia de HBsAg en los pacientes de más edad se deba a que con el paso del tiempo el genoma viral haya dejado de expresarse en ese antígeno.

3.-SEXO

El C.P.H. afecta a las mujeres menos frecuentemente que al hombre. El análisis de cualquier serie suficientemente documentada demuestra que el C.P.H. es una enfermedad principalmente del **HOMBRE**, en especial el tumor de origen hepatocelular.

En nuestro grupo la proporción hombre : mujer fue de 3.7:1 para el C.P.H. y de 3.89:1 para el H.P.Ca. (FIGURA 17).

Esta preferencia del C.P.H. por el hombre se refiere exclusivamente al H.P.Ca. Cuando nos fijamos en la incidencia de otros tumores hepáticos primitivos en cada uno

de los sexos, comprobamos que la relación hombre:mujer cambia. En nuestro grupo fue de 1:1 en el caso del colangiocarcinoma, el único angiosarcoma diagnosticado afectaba a una mujer y el único rhabdomyosarcoma fue hombre.

Las proporciones hombre:mujer aportadas por EGGERL (4), HERXHEIMER (2) y YAMAGIWA (5) fueron de 1.7:1; 2.3:1 y 2.7:1, respectivamente. Esta distribución referida al hepatocarcinoma fue en estas mismas series de 2.1:1; 3.5:1 y 4.2:1, con promedio común para todas ellas de 3.2:1. Como vemos en estos estudios ya antiguos, la preferencia del C.P.H. por el hombre es inferior a lo hallado por nosotros pero es similar a algunas de ellas en lo que al H.P.Ca se refiere.

Series más recientes del mundo occidental aportan rangos que van del 8.09:1 en Francia (90) al 2:1 en Austria (97) pasando por el 5.6:1 en California (85). En nuestro país, HERNANDEZ GUIO y col. (64) sobre 50 casos, halla una proporción de 5.2:1.

Las procedentes de Japón van del 4:1 (98) al 8.07:1 (87) pasando por el 4.2:1 (83) y el 7:1 (51). El grupo de VOGEL en Uganda (99) observan un cociente hombre: mujer de 4.2:1.

También en la experiencia de los autores mencionados más arriba, la incidencia de otros cánceres primitivos hepáticos no hepatocelulares es similar en ambos sexos.

De estos estudios se concluye que el C.P.H. es:

- 1) Más frecuente en el hombre que en la mujer.
- 2) Que es el H.P.Ca el que aparece especialmente ligado al sexo masculino.

Estas conclusiones nos obligan a investigar si los factores que condicionan la aparición del C.P.H. son inherentes al sexo, tal como el perfil hormonal o si se trata de agentes exógenos que afectan preferentemente al hombre en virtud de su trabajo o hábitos.

La razón para esta preferente incidencia de H.P.Ca en el hombre no es conocida pero una posible explicación pudiera ser la mayor persistencia de la infección por el VHB en el hombre. En el presente estudio la prevalencia del estado de portador crónico del HBsAg en el hombre fue 8.3 veces más frecuente que en la mujer. A pesar de ello, es probable que no sea ésta la causa única de esa diferente distribución. Así lo sugiere el hecho de que mientras el estado de portador crónico del HBsAg es en el hombre sudafricano 2 veces más frecuente que en la mujer, la predilección del H.P.Ca. por el varón es 5 a 6 veces mayor que por la mujer. La asociación H.P.Ca. y sexo varón pudiera estar determinada por su relación común con la cirrosis hepática. Cuando se analiza la relación hombre/mujer en los C.P.H. no asociados a cirrosis, esa preferencia desaparece (88). Otra posible explicación a la predilección del tumor por el hombre estaría basada en un presunto catabolismo

diferente de carcinógenos según el sexo. Existen evidencias experimentales que indican una activación más rápida de la aflatoxina en las ratas machos que en las hembras (88). Por último, contamos con evidencias repetidas que indican la presencia de receptores androgénicos en las células tumorales del H.P.Ca., que no demuestran en la cirrosis (100, 101). Ello haría que en el ambiente androgénico del hombre esas células crecieran, se desarrollaran y se favoreciera la carcinogénesis.

4.-ETANOL

El 70.3% de los pacientes con C.P.H. incluidos en nuestro estudio tenían el antecedente de ETILISMO CRONICO. El tipo de tumor habitualmente descubierto en estos pacientes fue el H.P.Ca (97.8%), si bien en algún caso aislado se trataba de un colangiocarcinoma.

La prevalencia de etilismo en el C.P.H. varía de unas series a otras. KAWATA et al. (83) encuentran en 160 C.P.H. con cirrosis, etilismo intenso en el 30.6% de los casos y alcoholismo social en otro 31.6%. Otros autores refieren esta asociación entre el 18 y el 33% (80, 102, 103). Mc SWEEN (79) encuentra etilismo tan solo en el 9.4% de sus enfermos y TONG et al. (104) resaltan la rareza de la cirrosis alcohólica en Taiwan a pesar de la frecuencia del C.P.H. En Israel COSTIN y STEINITZ (16) descubren tan solo

dos alcohólicos entre 211 casos de C.P.H.. En contra de la etiología alcohólica se ha mencionado el que el tipo morfológico de la cirrosis asociada al C.P.H. es el macronodular y no el micronodular como debería corresponder a la cirrosis de origen etílico.

Mientras en los países del tercer mundo, con alta incidencia de C.P.H., la prevalencia del alcoholismo es baja, en los occidentales oscila entre el 60 y el 90%. Dentro de esta frecuencia se enmarca la que hallamos en nuestros casos. El riesgo relativo de desarrollo de C.P.H. por el alcohol ha sido calculada en estos países. HARDELL et al., en Suecia, (105) lo tasan en 4 y en 3 para los bebedores habituales. YU et al., en California, (106) lo cifran en 4.2 y SCHMIDT y POPHAM, en Canadá, (107) en 2.03.

La causa de esta frecuente asociación del etilismo con el C.P.H. es discutible y pudiera explicarse por alguna de las siguientes vías:

a) Coincidencia, dado que el alcoholismo, al igual que el tabaquismo, es un hábito frecuente en la población occidental.

b) El etanol es un agente causante de cirrosis hepática y ésta sería la lesión que tendría carácter preneoplásico o predisponente para el desarrollo del C.P.H.

c) El etanol sería un agente hepatocarcinógeno directo o "inductor" o bien cocarcinógeno o "agente promotor".

4.1.-Los estudios mencionados en los que se determina el riesgo de desarrollo de C.P.H. por el alcohol consideran la posibilidad de que esa asociación sea solo aparente y determinada por una simple coincidencia. En este sentido el riesgo de C.P.H. por otros hábitos, tales como el tabaquismo, ha sido calculado, sin confirmar que esté aumentado como otros autores habían mantenido previamente (108).

4.2.-La relación de la cirrosis, cualquiera que sea su etiología, con el C.P.H. será discutida más adelante.

4.3.-No hay muchas bases sobre el efecto del alcohol como hepatocarcinógeno directo. Los intentos de inducir cambios hepatocelulares de caracter preneoplásico mediante la administración de etanol han fracasado (109, 110). Por el contrario, contamos con otras muchas evidencias sobre su papel promotor o cocarcinógeno.

IRIE, en Filipinas, observó que la asociación de la ingesta de etanol con la de aflatoxina B₁ multiplica por 35 el riesgo relativo de C.P.H. (93). La administración de etanol a ratas hepatectomizadas y expuestas a la dimetilnitrosamina provoca la aparición de numerosos nódulos hepáticos con características neoplásicas, cosa que no ocurre en los animales hepatectomizados sometidos solo a la nitrosamina (111). Una potenciación similar del efecto carcinogénico de la nitrosamina por el etanol ha sido comunicada por PORTA et al. (112).

El mecanismo por el cual el etilismo crónico pudiera favorecer el efecto de otros carcinógenos es probablemente variado:

4.3.1.-Inducción enzimática microsomal.-El etanol pudiera favorecer la aparición de tumores hepáticos mediante la inducción de enzimas que activan procarcinógenos en carcinógenos (109, 113). Existen numerosos carcinógenos que requieren para su activación la participación de enzimas mono-oxigenasas microsomales dependientes del citocromo P₄₅₀.

A favor de este mecanismo aboga el hecho de que el etanol origina una hiperplasia del sistema retículoendoplásmico (114) y un aumento de la actividad del sistema microsomal oxidativo del etanol (MEOS) (115), así como de la citocromo P₄₅₀ reductasa y del citocromo P₄₅₀ (116). Este aumento de la actividad enzimática incluye también el de fermentos involucrados en la biotransformación de tóxicos (117). Este es el caso de la benzopireno hidrolasa, cuya actividad aumenta un 60% bajo los efectos del etanol (118) o de la dimetilnitrosamina demetilasa microsomal (119) necesaria para la demetilación de la dimetilnitrosamina en metilnitrosamina activa.

A pesar de estas evidencias, ello no significa que el aumento de actividad de estas enzimas se traduzca automáticamente en la aparición de tumores. Ello se debe a que si bien en el curso de las biotransformaciones pueden

originarse metabolitos carcinógenos, tambien pueden formarse otros que no lo son o bien que, tras formarse uno que lo es, puede rápidamente metabolizarse en otros ya inactivos (120). Siendo todo ello cierto, hay evidencias que sugieren que en algunos casos tal activación enzimática corre paralela con el desarrollo de tumores hepáticos. El aumento de la actividad de la benzopireno-hidrolasa por el etanol se asocia con una mayor frecuencia de tumores (121) y el efecto carcinogénico de la nitrosamina en ratas hepatectomizadas puede ser potenciado por la administración simultánea de etanol (111, 112). Esta potenciación es similar a la que se consigue con el fenobarbital que como se sabe es un conocido inductor enzimático (112).

4.3.2-Defecto en la inactivación de carcinógenos.- Ya hemos mencionado más arriba que durante las biotransformaciones de los agentes químicos no solo se pueden activar procarcinógenos sino que carcinógenos "per se" o carcinógenos activados pueden más tarde ser inactivados. Entre los diferentes factores que pueden contribuir a la inactivación de carcinógenos figura el glutation (121). Tambien por esta vía pudiera el etanol favorecer la carcinogénesis ya que la tasa de glutathion hepático desciende significativamente en ratas alcoholizadas (122) y se encuentra muy baja en los alcohólicos crónicos (123). Por otro lado, la administración simultánea de glutathion a ratas expuestas a la aflatoxina B₁ aumenta la supervivencia de las

ratas, reduce el riesgo de H.P.Ca y puede disminuir el tamaño de tumores ya desarrollados (124).

4.3.3.-Efectos sobre el DNA.- Se han observado al menos tres tipos diferentes de efectos del etanol sobre el DNA:

4.3.3.1.-Provocar intercambios en las cromátides hermanas: se supone que estos cambios aumentan la posibilidad de que mutaciones recesivas se conviertan de heterozigóticos en homozigóticos y ello concluya en el desarrollo de tumores. En este sentido el acetaldehído, un producto de la oxidación del etanol, aumenta los intercambios de cromátides hermanas en cultivos celulares (125) y el número de aberraciones cromosómicas en linfocitos circulantes está significativamente aumentado en los alcohólicos (126).

4.3.3.2.-La capacidad de las células para reparar los defectos o daños en el DNA puede reducirse por el etanol. Muchos carcinógenos químicos poseen este efecto por provocar cambios diversos en la estructura molecular del DNA. Pueden fijarse a las bases purínicas o pirimidínicas o pueden introducir en ellas grupos metílicos o etílicos. La célula dispone de sistemas enzimáticos capaces de reparar esos cambios provocados por los carcinógenos. En unos casos eliminan la totalidad del fragmento de DNA modificado por la fijación del carcinógeno (hidrocarbonados aromáticos

policíclicos = benzopirenos); en otros eliminando las bases que han sido dañadas tras la introducción en ellas de grupos metilos o etilos (alkilantes como las nitrosaminas); en otros movilizandolos esos grupos introducidos por los alkilantes en la posición O6- de la guanina y, finalmente, reparando las roturas en la cadena de DNA a nivel de las uniones fosfodiester (120).

A favor de que este mecanismo reparativo pueda alterarse por el etanol, aboga el que los O6-metil-guanidina-DNA inducidos por las nitrosaminas persisten significativamente más tiempo en los animales alcohólicos. Esta alquilación del DNA es mutagénica y carcinogénica (127). En relación con este aspecto figura el que la actividad de la enzima reparadora de esas alquilaciones -la O6-metil-guanina-transferasa- (128) está descendida en un 40% en ratas sometidas durante 4 semanas a etanol (129).

4.3.3.3.-Puede facilitar la integración del genoma del virus B en el hepatocitario. La relación entre el alcoholismo, la infección por el virus de la hepatitis B y el C.P.H. está avalada por numerosas observaciones. En nuestro grupo de pacientes en quienes contábamos con un suficiente estudio de los marcadores serológicos del V.H.B. y referencia a la ingesta alcohólica, encontramos que el 14.7% de los alcohólicos con cáncer tenían positividad del HBs Ag, lo cual no era diferente significativamente del 13.4% hallado en los no alcohólicos. Esta experiencia nuestra no es concordante

con la de otros que mantienen que la infección viral B está presente con más frecuencia en los alcohólicos que en los no alcohólicos (130, 131) e incluso, que en aquellos el DNA-VHB se integra más fácilmente en el genoma celular de los alcohólicos (132) y conduce a H.P.Ca (133).

Es probable que una de las vías a través de la cual el etanol favorece la aparición de tumores hepáticos sea mediante la facilitación de la integración del DNA-VHB en los hepatocitos. BRECHOT et al. (132) pudieron comprobar cómo la totalidad de los pacientes alcohólicos con C.P.H. tenían integrado el DNA-VHB en el genoma de las células hepáticas tumorales, a pesar de que muchos de esos pacientes tenían negatividad de los marcadores serológicos del VHB. Resultados similares han sido comunicados por SHAFRITZ et al. (134) en un grupo de sudafricanos con H.P.Ca. A su vez, OHNISHI et al. (135) han mostrado cómo la edad de los pacientes con H.P.Ca y HBsAg (+) es más baja en los alcohólicos que en los no alcohólicos.

4.3.4.-Efectos del etanol sobre la inmunidad.-

Entre los mecanismos con los que cuenta el organismo para eliminar las células tumorales figura el sistema inmune, en especial los linfocitos T. Contamos con abundante información que muestra cómo en los alcohólicos y en los animales alcoholizados la inmunidad celular está deprimida (136) por lo que se puede suponer que la vigilancia inmunológica

antitumoral está también reducida y pudiera ser un factor que contribuya a favorecer el desarrollo de tumores en los alcohólicos (137). A pesar de ello, el papel de la inmunosupresión en la cancerogénesis general es discutida. Es cierto que en pacientes inmunosuprimidos la prevalencia de cánceres está elevada, pero en general se trata de tumores del sistema linfático y no de tumores sólidos (138), además, en los ratones atímicos la prevalencia de estos últimos no está aumentada (139). No obstante no se puede descartar que la inmunodeficiencia condicione la aparición de tumores a través de predisponer a la infección crónica viral.

4.3.5.-Otros factores que pudieran relacionar el etilismo con el C.P.H. pudieran ser las deficiencias nutricionales que existen en los alcohólicos y los restantes componentes de las bebidas alcohólicas. Aunque el papel concreto de estos factores no ha sido determinado, a modo de ejemplo podemos mencionar que en algunas bebidas se pueden detectar nitrosaminas.

5.-VIRUS DE LA HEPATITIS B

La sospecha de que entre la hepatitis vírica y el C.P.H. pudiera existir una conexión se remonta ya a hace más de 30 años (140), sin embargo, no ha sido hasta tiempos más recientes cuando se han obtenido argumentos más firmes a su favor. Estos pueden ser resumidos en los siguientes:

5.1.-La distribución geográfica de este tumor en el mundo coincide estrechamente con la máxima prevalencia de la infección por el VHB (141). Como es bien sabido, son el Africa negra Subsahariana, la China y el Sudeste Asiático, los lugares donde esas enfermedades son endémicas y afectan a una más alta proporción de personas.

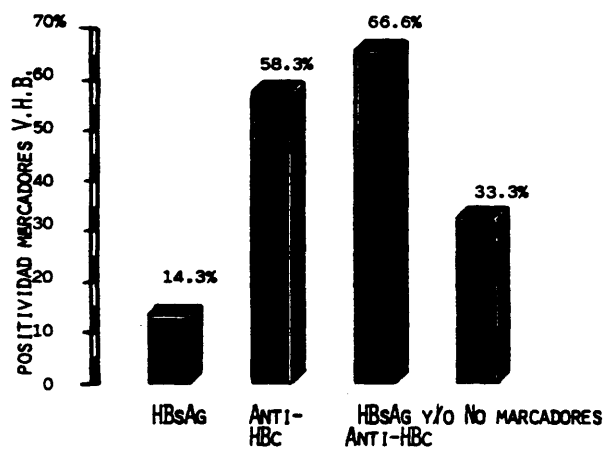
5.2.-Alta prevalencia de positividad de los marcadores de infección por VHB entre los pacientes con H.P.Ca (142). La prevalencia del HBs Ag es muy variada de unos países a otros y dependiendo también de que exista o no una cirrosis asociada. Mientras en los países europeos de mayor nivel de vida ello oscila entre el 15 y el 20%, en los mediterráneos lo hace entre el 20 y el 55%, en los africanos subsaharianos entre el 55 y el 65% y en los del extremo oriente por encima del 75%. En Japón, esta prevalencia se sitúa entre el 40 y el 60%. La búsqueda de algún marcador del VHB en los pacientes con H.P.Ca muestra también una gran variabilidad de resultados. Entre los negros sudafricanos con H.P.Ca, el 94% de ellos tienen positividad para alguno de estos marcadores y al 56% de pacientes con HBs Ag (+) se añade otro 8% con solo Anti-HBs y un 30% con Anti-HBc (143). Con la excepción de algún país mediterráneo, en los países occidentales estas cifras se reducen mucho (144). En efecto, la prevalencia de estos marcadores en los países europeos mediterráneos se eleva al 80% y en los centro europeos y nórdicos al 50-60%,

al igual que en los Estados Unidos (144). En nuestra serie, el HBsAg fue positivo en solo el 14.3% de los 196 casos en que se determinó, los Anti-HBs en otro 20% y los Anti-HBc en un 56.3% de los 48 pacientes en que este marcador fue determinado. Por último, el HBe Ag fue negativo en los pacientes con HBs Ag (+) en que fue estudiado. El 66.6% de los 48 pacientes con estudio amplio de estos marcadores tenía positividad de alguno de ellos (FIGURA 31). En un estudio multicéntrico realizado en España por MARTINEZ TELLO (60) que incluía 290 casos de este tipo de tumor, la prevalencia del HBs Ag fue algo superior a la que encontramos en nuestra serie.

5.3.-Se han descrito focos de H.P.Ca entre familiares con HBsAg (+) (145, 146). Entre los afectos pocas veces falta la madre, a quien se le asigna un papel crucial en la transmisión de la infección durante el periodo perinatal.

5.4.-En el citoplasma de las células no tumorales es frecuente detectar el HBsAg (147). Así, PEREZ BARRIOS et al. (148) detectan HBsAg citoplásmico en el tejido no tumoral de 50 H.P.Ca., pero solo en tres de ellos reconocieron la presencia de ese antígeno en las células tumorales. Aunque es raro que se detecte el HBsAg en las células malignas, sí es posible su hallazgo en células que poseen ciertos caracteres neoplásicos como puede ser su capacidad para producir alfa-fetoproteína (149). A la vez

FIGURA 31



una estrecha correlación se ha demostrado entre la displasia hepatocelular y el HBsAg (150).

5.5.-Se han logrado cultivar varias líneas celulares tumorales que son productoras del HBsAg (151 152) que si son inoculadas a ratones atímicos, éstos se hacen HBsAg positivos y desarrollan H.P.Ca. (153, 154).

5.6.-En las marmotas y patos pequineses, la infección por virus análogos al VHB o "virus hepadna" dan lugar al desarrollo de H.P.Ca similares a los humanos (155, 156).

5.7.- CHISARI ha introducido el gen S en un plásmido, que luego introdujo en embriones de ratones. De esta forma logró varias líneas de ratones transgénicos cuyas células hepáticas expresan el gen S y producen gran cantidad de material HBsAg filamentosos y ramificado que queda retenido en el interior del retículo endoplásmico. Estas células adoptan la morfología propia de las esmeriladas, pero terminan por degenerar y necrosarse y por desencadenar una reacción inflamatoria. Tras ello las células de la proximidad se hiperplasian, forman focos hiperplásicos, adenomas y, por último H.P.Ca. (157).

5.8.- El DNA-VHB se puede demostrar integrado en el genoma hepatocelular de la mayoría de los H.P.Ca. Las nuevas técnicas de hibridación han mostrado que el genoma viral se encuentra integrado en el hepatocelular en el 40-90% de los

H.P.Ca portadores de HBs Ag (144, 158-160). En algunos casos la integración del DNA-VHB tiene lugar durante la infección aguda o crónica, pero en cualquier caso temprano en el curso de la evolución. El caso más representativo sería el del recién nacido infectado durante el parto de una madre portadora. Ello determinaría el desarrollo de un estado de inmunotolerancia y de portador crónico. Pasados algunos años se produciría la integración y con ello cambios en la expresión de genes celulares y del VHB que irían ligados a un estado de proliferación celular. En cada tumor las secuencias del DNA-VHB que se encuentran son idénticas mientras que en el tejido no tumoral adyacente pueden ser variadas (161). Ello sugiere que todas las células tumorales proceden de una sola célula en la que se produjo la integración del genoma viral. Esta integración del DNA-VHB se produce mucho antes de la aparición del H.P.Ca. como lo indican los estudios de carcinogénesis viral en marmotas (144) y el seguimiento evolutivo de algunos pacientes (162). Frecuentemente el DNA viral integrado se encuentra en fase no replicativa y sin expresión de los HBcAg y HBeAg en la membrana hepatocitaria. El cese de la expresión de estos antígenos se ha atribuido a una delección del gen C. FUCH et al. han comprobado que en las células tumorales con integración del VHW este gen C ha desaparecido (163). Esta falta del HBcAg justificaría la tolerancia inmunológica de estas células y por ello también su supervivencia (164).

La secuencia de nucleótidos del DNA-viral integrado ha sido clonada en tumores de marmotas. Así sabemos que esa secuencia es mucho más compleja que la secuencia del virus. En ella se han demostrado deleciones, inversiones y duplicaciones de la secuencia viral así como deleciones de las secuencias celulares adyacentes (165). El DNA-VHB de H.P.Ca humanos es aún más complejo pues contiene también deleciones, inversiones y duplicaciones de la cadena viral y otros cambios diversos en la secuencia celular (166). Esta desorganización cromosómica y genética parece íntimamente relacionada con la presencia del tumor, si bien, no hay certeza absoluta sobre si esa relación se establece bien (a) porque la alteración genética promueve el desarrollo del tumor o, bien (b) porque en la célula tumoral se produce secundariamente esa desorganización genética. Lo más probable es que la redistribución del DNA viral y celular juegue un papel primario en la carcinogénesis por el VHB. DEJEAU et al. (167) han mostrado una deleción limitada del DNA celular en el lugar de la integración en el estadio más inicial de un H.P.Ca y han mencionado una homología con el oncogen-v-erb-A y el de la secuencia para los receptores glucocorticoides y estrogénicos.

La integración viral no forzosamente ha de conllevar la transformación genética sino que algún producto de la secuencia DNA-VHB pudiera jugar por sí solo un papel en la transformación celular. En este sentido, anticuerpos frente

al producto de la secuencia del gen "X" viral han sido detectados en el suero de portadores del VHB y en la totalidad de los H.P.Ca estudiados (168). En tejido tumoral, IMAZEKI et al. (169) pudieron demostrar RNA transcrito de los genes S y X pero no del C. La ausencia de RNA del gen C explica la falta del HBcAg y la tolerancia inmunológica de esas células. Estudios recientes del grupo de HOFSCHEIDER, del Instituto Max Planck, han comprobado que el gen X codifica una proteína que tiene función activadora y que esta actividad se conserva cuando el DNA-VHB se encuentra integrado en la célula huésped. Este efecto del gen X sugiere que pueda jugar algún papel en la carcinogénesis hepática (170). De demostrarse que, en efecto, ese producto "X" (polipéptido de 150 AA) juega realmente un papel en la carcinogénesis, ello podría explicarnos el gran número de HPCa con negatividad del HBsAg. Desde que conocemos la secuencia del genoma viral y su significación, podemos entender que pueda producirse la integración de un fragmento del DNA-VHB sin que ello se traduzca en la producción de HBsAg o de otros antígenos virales. Bastaría la integración de la secuencia DNA-X para producirse la transformación tumoral.

Si una integración de estas características, sin expresión de otras proteínas virales, es la causa de la baja prevalencia de pacientes HBsAg positivos en nuestro estudio, es algo que queda pendiente de estudiar. A favor de ello

abogaría el que estudios de esta naturaleza realizados en Francia, donde el H.P.Ca cursa frecuentemente con HBsAg negativo, el DNA-VHB se ha encontrado integrado en todos los pacientes con H.P.Ca, aún en los HBsAg negativo (158). Sin embargo, esta experiencia no ha sido corroborada por otros grupos europeos (160, 171). Con independencia de que estudios futuros determinen con certeza si el VHB es o no el principal responsable del HPCa en España, la rareza de la positividad del HBsAg en nuestros casos nos hacen dudar de ello y no obligan a considerar otras etiologías. A esta misma conclusión, basados en los mismos argumentos, han llegado DI BISEGLIE et al. (172) en los EEUU. Esta conclusión es obligada por cuanto en los países orientales, donde la relación del VHB con el HPCa parece bien establecida, la positividad del HBsAg falta pocas veces. (FIGURA 32).

El mecanismo (s) de la carcinogénesis tras la integración del genoma es desconocido y aún hipotético:

1.-La integración del genoma viral supondría el aporte de un oncogen presente en él al genoma celular (173, 174). Sin embargo, hasta ahora no ha podido ser demostrado que el VHB ni ninguno de los restantes hepadnavirus, posean en su genoma tales oncogenes.

2.-También se ha sugerido que las zonas promotoras o potenciadoras ("enhancers") del virus actúan, una vez integradas, activando protooncogenes latentes normalmente

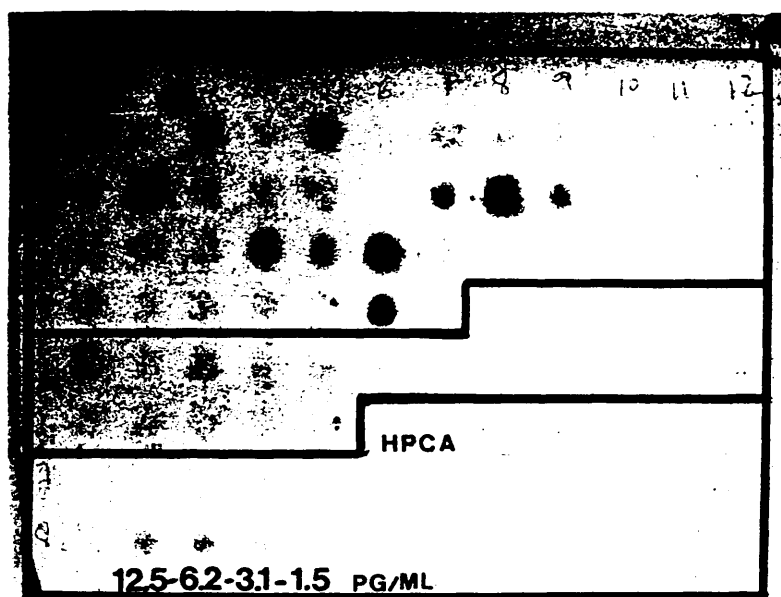


FIGURA 32.- DETERMINACION DEL DNA-VHB POR HIBRIDACION "SPOT BLOT" EN 20 PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA Y HBsAg NEGATIVO (RECUADRO INTERMEDIO). EN LA MITAD SUPERIOR SE RECONOCEN POSITIVIDADES EN 10 PACIENTES SIN CANCER PRIMITIVO DE HIGADO. EN LA BANDA INFERIOR DIFERENTES CONCENTRACIONES DE DNA-VHB PATRON.

presentes en el genoma celular (175-178). En otras virasis se ha comprobado cómo las alteraciones cromosómicas que siguen a la integración del genoma viral se siguen de la activación del c-myc (179). En algunos tumores humanos se ha comprobado la integración del DNA viral próxima a genes que controlan el crecimiento celular, con activación de protooncogenes, tales como el c-erb A o el c-myc (180). La activación de estos genes se realizaría mediante alguna de las zonas promotoras o potenciadoras de los genes virales. En otro estudio, se ha observado que en el tejido tumoral, pero no en el no tumoral, de un portador crónico del HBsAg, los oncogenes c-myc y o-fos del cromosoma 8 estaban activados. Sin embargo, los investigadores no pudieron determinar si esos genes se situaban o no en la proximidad del DNA-VHB (181). En contra de esta hipótesis se expresa el hecho de que las integraciones no se producen en lugares concretos del genoma celular, sino, por el contrario, en zonas muy variables y aparentemente arbitrarias. Por otro lado, no se ha podido comprobar que el genoma viral integrado se una a zonas donde se sabe que se localizan determinados protooncogenes (182).

3.-En la carcinogénesis experimental se han identificado tres fases (iniciación, promoción y progresión) (183-185). No se sabe bien qué cambios morfológicos de los que se observan en la infección crónica por el VHB corresponden a esas fases. Entre las lesiones hepáticas precancerosas figuran la displasia hepatocelular, la

hiperplasia nodular ("nódulo en nódulos"), las necrosis hepatocelulares y la cirrosis hepática (186). Es muy probable que las necrosis hepatocelulares y la inflamación sean los elementos que determina las diferentes fases de la carcinogénesis (187). Las necrosis se siguen de proliferación y mitosis celulares durante las cuales existe una inestabilidad del DNA y de las nucleoproteínas que favorece la aparición de alteraciones en el DNA inducidas por cualquier carcinógeno. Las necrosis, a través de las mitosis, facilitarían la integración del genoma viral y, con ello, la aparición de alteraciones en el DNA. Estas células, al no expresar el HBcAg (188) serían toleradas por el sistema inmune y por ello más resistentes y con capacidad de supervivencia, al igual que ocurre con las células transformadas por carcinógenos químicos (189). El estímulo proliferativo que sigue a las necrosis favorecería la expansión clonal de esas células transformadas (144). A favor del papel de las necrosis secundarias a la infección hepatocelular por el virus abogan los estudios ya mencionados mas arriba de CHISARI en ratones transgénicos (157).

6.- VIRUS DE LA HEPATITIS NO A-NO B (VE-NANB)

El papel que pueda jugar éste o estos virus en la patogenia del H.P.Ca es aún desconocido, en especial en los países en que la prevalencia de marcadores del VHB y sobre todo del HBsAg no es alta. Es evidente que hoy contamos con abundantes razones para no descartar el papel etiológico del VHB en los H.P.Ca con negatividad de esos marcadores, sin embargo, no por ello debemos rechazar que otros agentes virales puedan también tener un lugar en esa patogenia. En los últimos años se han reunido algunas bases para mantener esa actitud abierta. En efecto, en Chile el H.P.Ca es raro a pesar de que la prevalencia del HBsAg es sumamente alta. Por el contrario, en Suiza este tipo de tumor es frecuente aún cuando la prevalencia del HBsAg es baja (190). Se han comunicado varios casos de H.P.Ca en pacientes con hepatitis postransfusionales en los que la infección por el VHB fue buscada durante años y nunca demostrada, incluso mediante el estudio post-mortem del tejido hepático (191-193). Por otro lado, LEFKOWITCH y APPELBAUM (194) descubrieron signos citológicos de displasias hepatocelulares en el 42% de 40 biopsias procedentes de pacientes con hepatitis NANB. Tres de esos pacientes desarrollaron un H.P.Ca en el curso del seguimiento evolutivo. Finalmente, también en el Japón se ha podido comprobar una elevada frecuencia de cánceres en

cirrosis criptogénicas postransfusionales. El tiempo requerido para el desarrollo del tumor desde la transfusión fue de unos 20 años (195, 196).

Entre nuestros pacientes con estudio de los marcadores del VHB (HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc) no pudimos mostrar positividad de al menos uno de ellos en el 33.3% de los casos. Evidentemente, ello no nos descarta el papel de ese virus, ya que sabemos que esos marcadores pueden estar presentes en sangre en tasas no detectables con los RIA policlonales, aunque sí con los monoclonales, (197) e incluso estar ausentes en su totalidad por no expresarse los genes virales integrados. La ausencia de marcadores fiables del (s) virus NANB nos impide relacionar esos casos de H.P.Ca con los VH-NANB, pero a su vez, la positividad de algunos de los marcadores del HBV (Anti-HBs) no significa obligadamente que el genoma del VHB se haya integrado en el núcleo celular y esté jugando un papel en el desarrollo del tumor. Necesitamos, para conocer el papel etiológico del virus NANB, disponer de un marcador sensible y específico de esta infección viral, así como definir con toda exactitud el papel del VHB. Para esto requeriríamos de la búsqueda del DNA-VHB en el tejido tumoral.

7.-INFECCION POR EL AGENTE DELTA (VHD)

A pesar de que al VHD se le encuentra ocasionalmente en pacientes con H.P.Ca, no contamos con evidencias de que este agente juegue algún papel en la aparición de este tipo de cáncer. Es muy probable que la presencia de marcadores de tal infección no sea más que una coincidencia determinada por su relación con el VHB. Como se sabe, el VHD requiere para su replicación del HBsAg y, por ello, solo pacientes con este antígeno son susceptibles de sobreinfectarse con el VHD. Contamos con numerosas comunicaciones que demuestran cómo la prevalencia de los Anti-D en los H.P.Ca HBsAg positivos no se diferencia significativamente de su prevalencia en cirróticos HBsAg positivos (198-200). La sobreinfección por el VHD impone un cambio en la historia natural de la enfermedad por VHB, por lo que su evolución se acelera y los pacientes fallecen mucho antes de que lo hagan por el H.P.Ca. En contra de esta opinión, están los estudios de TOUKAU et al. (20), quienes refieren que en los pacientes con H.P.Ca. la prevalencia de la infección por VHD está significativamente elevada. En el mismo sentido señalan recientes estudios experimentales en marmotas portadoras crónicas del hepadna virus, VHW y sobreinfectados con el VHD. Estos animales desarrollaron HPCa

más rápidamente que los no sobreinfectados por el VHD (202-203). Se supone que la infección por este último virus incrementa los fenómenos necroinflamatorios, que son los que actuarían como promotores de la carcinogénesis (203). Nuestro estudio no permite expresarnos sobre este tema ya que solo en casos aislados hemos determinado los Anti-D, pero suponemos que el papel de este agente en nuestro país no se diferencia del que represente en otros.

8.-PORFIRIA CUTANEA TARDA

Entre los 253 C.P.H. incluidos en nuestro estudio, 7 padecían una porfiria cutánea tarda (P.C.T.), todos ellos eran hombres con cirrosis hepática excepto uno con hepatitis crónica activa. La asociación de H.P.Ca y porfiria ha sido referida repetidas veces por diversos autores. En general se trata de casos aislados, por lo que pudiera tratarse de una simple coincidencia favorecida por el hecho de que ambos procesos inciden muy preferentemente en hombres cirróticos (204-208). No obstante se han publicado series amplias que hacen pensar que tal asociación está determinada por algo más que por coincidencia (105, 209). Este aspecto fue analizado por nuestro grupo y se pudo comprobar que mientras la prevalencia del H.P.Ca en 358 hombres cirróticos no porfíricos fue del 6.7%, entre los porfíricos cirróticos fue

del 24.3% (210). En nuestra serie actual la prevalencia del H.P.Ca en porfiricos cirróticos ha sido del 26.1%.

La causa de esta asociación no la conocemos. El efecto carcinogénico de las porfirinas es hipotético y con escaso soporte experimental. Durante la inducción de la porfiria experimental con griseofulvina o hexaclorobenceno (211, 212) pueden aparecer tumores hepáticos pero no sabemos si ello se debe a las porfirinas o a los tóxicos empleados. Tampoco se ha demostrado el efecto hepatotóxico de las porfirinas acumuladas en el hígado y su responsabilidad en el desarrollo de la lesión hepática. No obstante, en la protoporfiria eritropoyética se ha referido una relación entre el grado de lesión hepática y la cuantía de los depósitos de protoporfirinas (213) así como una mejoría de las lesiones coincidiendo con la deplección de estas porfirinas (214). También a favor del papel causal de estos metabolitos aboga el que la asociación de porfiria y cáncer se extiende también a otros tipos de porfiria (105, 215). Otra posible causa de esta asociación pudiera ser el carácter paraneoplásico de la porfiria, pues los signos de porfiria eventualmente remiten al extirpar el tumor (206). En algunos de estos tumores (216) el tipo de porfirinas halladas no correspondía a las de la P.C.T., si bien en uno de los pacientes incluidos en nuestra serie, hallamos que el tejido tumoral contenía URO y HEPTA, y, por tanto, que era sugestivo de un defecto en la UROgen-decarboxilasa (210). Por último,

el C.P.H., al igual que otros factores, pudiera contribuir a poner de manifiesto el error enzimático de la P.C.T. que hasta entonces había permanecido oculto.

9.-HEMOCROMATOSIS

Tres de nuestros pacientes con H.P.Ca estaban afectados de hemocromatosis primaria y 3 de los 23 pacientes (13%) con hemocromatosis que figuran entre los 1.048 cirróticos explorados por nosotros, han desarrollado un H.P.Ca en el tiempo de seguimiento. Esta prevalencia del H.P.Ca. en la hemocromatosis es idéntica a la que hallamos en el grupo general de cirróticos (13%).

Es bien sabido que esta enfermedad figura entre las situaciones clásicas predisponentes de C.P.H. MAC SWEEN (79) halló que la prevalencia del C.P.H. en la hemocromatosis es del 22%, muy superior al 12.2% hallado entre sus cirróticos no hemocromatósicos. A pesar de ello, ese predominio fue puesto en duda ya que si se calculaba esa prevalencia entre cirróticos varones, las diferencias de porcentaje se acortaban y perdían significación estadística. Se ha mencionado que la predisposición para el desarrollo de tumores no se limitaría al hígado, pues contamos con algunas referencias antiguas que mostraban una alta prevalencia de cánceres extrahepáticos en esta enfermedad (217, 218). No obstante, estudios recientes no han confirmado esa

asociación (219, 220).

En los últimos años se han publicado los resultados del curso evolutivo de dos series que incluían un importante número de pacientes. BRADBEAR et al. (219), en 208 enfermos con hemocromatosis encontraron que el riesgo para el desarrollo de H.P.Ca fue 200 veces superior al de otro grupo de 148 pacientes con otras hepatopatías crónicas. Estos resultados son casi superponibles a los aportados por NIEDERAN et al. (220) en 163 hemocromatósicos seguidos durante un promedio de 10 años. En este estudio el riesgo de C.P.H. (H.P.Ca. y C.Ca.) se elevaba a 219 veces el riesgo en la población control. En ninguno de ambos estudios se pudo confirmar el que el riesgo para otros tumores extrahepáticos estuviera aumentado. Estos autores confirmaron una vez más que mientras la deplección de los depósitos de hierro en las fases precirróticas anula el riesgo de malignización, este tratamiento en la fase cirrótica deja de prevenir la degeneración tumoral (220, 221). La incapacidad de nuestro estudio para demostrar una mayor prevalencia del HPCa en la hemocromatosis, probablemente se deba a lo relativamente limitado de nuestra serie.

El mecanismo por el que se produce ese aumento de riesgo para el C.P.H. en la hemocromatosis no es conocido. El papel del depósito de hierro no está claro pues si bien es cierto que es tóxico para las células parenquimatosas, vemos que los tumores se desarrollan aún a pesar de que el hierro

haya sido eliminado años antes. Por otro lado, la siderosis en esta enfermedad no se limita al hígado sino que compromete a otros muchos parénquimas, a pesar de lo cual el riesgo de cáncer en otros órganos no parece estar aumentado. Es posible que la cirrosis sea por sí sola la situación predisponente del C.P.H., facilitada su aparición por la larga supervivencia de estos cirróticos. Sin embargo, no se puede despreciar el papel de la siderosis hepática mantenida durante años antes de iniciar el tratamiento.

10.-CIRROSIS

Tanto en nuestra serie como en la mayoría de las referidas, es la cirrosis hepática la enfermedad que más frecuentemente se asocia al C.P.H. De nuestros enfermos, el 79.8% presentaban simultáneamente una cirrosis y 4 más una hepatitis crónica. Este porcentaje es del 78.5% en nuestros H.P.Ca con diagnóstico histológico. Esta asociación desciende llamativamente en el caso de los colangiocarcinomas (50%) (TABLA XXXVI) y no existe en los del angiosarcoma y rhabdomyosarcoma de nuestra serie.

La asociación de cirrosis hepática con C.P.H. no escapó a la observación de los patólogos clásicos. ROSENBLATT ya la señalaba en 1.867. EGGERL (4) la tasó en un 85.4 % (89.8% para el H.P.Ca) y HERXHEIMER (2) en el 82.5% (89.8%

TABLA XXXVI

PREVALENCIA DE LA CIRROSIS HEPATICA EN EL C.P.H.

a) SERIE TOTAL (*)

	202 CIRROSIS (79.80%)
253 C.P.H.	4 HEPATITIS CRONICAS

b) SERIE CON DIAGNOSTICO HISTOLOGICO (**)

	146 CIRROSIS (78.5%)
186 HPCa	3 HEPATITIS CRONICAS ACT
	10 COLANGIOCa. - 5 CIRROSIS (50%)
198 C.P.H.	1 ANGIOSARCOMA - 0 CIRROSIS
	1 RABDOMIOSARCOMA - 0 CIRROSIS

(*): incluye la totalidad de C.P.H. estudiados con y sin confirmación histológica.

(**): se limita al grupo de C.P.H. en quienes disponemos de estudio histológico del tumor.

para el H.P.Ca). ENGELHARDT incluso llegó a suponer que tanto la cirrosis como el tumor serían consecuencia de la acción irritativa del alcohol, hipótesis nunca aceptada por LUBARSCH y aún discutida.

La misma asociación aunque con incidencias variables, en general inferiores, ha sido señalada por otros muchos autores. MAC SWEEN halla cirrosis en el 64% de sus 100 C.P.H. y en el 76.5% de sus H.P.Ca (79). Un 63.4% de los H.P.Ca y un 28.5% de los colangiocarcinomas estaban asociados a cirrosis hepática en la serie de KOJIRO (51). EDMONDSON aporta esta asociación en un 89.2% (102), MIYAJI (222) en el 45.1%, BERSOHN et al. (91) en el 53%; BERGMANK et al. (15) en el 48%, frecuencia esta última similar a la de otros autores escandinavos (53, 223, 224) y por último, COSTIN y STEINITZ (16) en el 61.1%. Entre nosotros HERNANDEZ GUIO et al. (64) encuentran esta asociación en el 76% de sus C.P.H. procedentes de la serie necrópsica.

Series más recientes muestran porcentajes altos y diversos, desde un estudio hecho por ZAMAN en Taiwan (88) en el que la cirrosis se observó en la necropsia de la mayoría de los pacientes que fallecieron por H.P.Ca, hasta el 63% del procedente de pacientes de un área metropolitana de Norteamérica (225). Entre ellos se sitúa el 75% de HERRERA en Méjico (84) y el 88% de ATTALI en Francia (90).

Por otro lado, esta relación entre el C.P.H., en especial el H.P.Ca, y la cirrosis la hallamos también al

analizar la frecuencia con que este tipo de tumor lo encontramos en pacientes portadores de una cirrosis hepática. Entre 1.048 cirrosis hepáticas diagnosticadas por laparoscopia y frecuentemente también por biopsia hepática, hallamos 136 casos con C.P.H. (13%). Esta prevalencia del C.P.H. en la cirrosis es prácticamente coincidente con el 14% aportado por HERNANDEZ GUIO et al. en una serie menor (64). Ambas series están dentro de los márgenes en que esta neoplasia complica a la cirrosis hepática en el mundo occidental (103, 226).

En países donde la incidencia del C.P.H. es alta, la implantación del C.P.H. sobre la cirrosis se cita con mayor frecuencia. Este es el caso de Japón, donde, entre 235 autopsias por cirrosis se halló un hepatoma en el 42.2% de los casos (227). En series necrópsicas procedentes de Mozambique esta prevalencia llega a alcanzar el 70% de todas las cirrosis hepáticas (228). Las razones de la diferente prevalencia del C.P.H. en la cirrosis hepática en nuestra serie y en las mencionadas de Japón y Mozambique pueden ser varias, sin embargo, la diferente naturaleza de la población cirrótica explorada puede justificar, al menos en parte, esa diferencia. El hecho de que los estudios de Japón y de Mozambique hayan sido realizados en material de autopsia, supone que incluían cirróticos en un estadio evolutivo más avanzado y con complicaciones mortales. Por ello la probabilidad de que existiera un C.P.H. era mayor que en

nuestra serie que se limitaba a cirróticos diagnosticados en vida, en el curso de su evaluación clínico-anatomopatológica. A favor del papel de esta selección del material de estudio aboga el hecho de que en nuestra serie de autopsia la prevalencia del C.P.H. entre los cirróticos fuera del 41.5%, coincidente con lo hallado en Japón (227).

De esta predisposición al desarrollo de C.P.H. no está excluido ningún tipo de cirrosis (229, 230), incluso la cirrosis biliar primaria (C.B.P.) (229) y secundaria (231) y de otras etiologías más raras (232). En los países orientales y subsaharianos son sin duda las cirrosis posthepatíticas las que habitualmente se asocian al H.P.Ca., mientras que en los occidentales lo son las alcohólicas (226). La presente serie confirma esa idea ya que el 66.8% de los cirróticos con C.P.H. tenían antecedentes alcohólicos, mientras que solo el 13.5% de esos cirróticos con C.P.H. eran portadores crónicos del HBsAg (FIGURA 32).

Se tenía la idea de que la cirrosis biliar no se complicaba con C.P.H., sin embargo esta idea no es sostenible en la actualidad. En nuestra serie este tipo de cirrosis lo hallamos en un caso (0.4%), el cual representaba el 3.1% de todas las C.B.P. diagnosticadas en nuestro Servicio. MELIA et al. (229) han hallado hasta un total de 5 casos de H.P.Ca. entre 130 C.B.P. (3.8%). Esta menor prevalencia del H.P.Ca. en esta forma de cirrosis hay que atribuirla a que la mayoría de los pacientes son mujeres (233) y a la lentitud con que se

alcanza el estadio cirrótico. En el estudio de MELIA et al. (229) de las 52 C.B.P. que fallecieron había 9 hombres y 43 mujeres. Tres de los hombres (33%) fallecieron por H.P.Ca. mientras que ello ocurrió solo en el 5% de las mujeres. En nuestra serie la prevalencia del C.P.H. en la C.B.P. fue solo del 3.1%, sin embargo cuando esa prevalencia la referimos a los que estaban en estadio cirrótico (9 pacientes) asciende al 11.1%. Este porcentaje no se diferencia significativamente del que hallamos en las 346 mujeres con cirrosis de tipo no biliar (7.8%; NS)

Los motivos por los que la cirrosis y el C.P.H. se asocian con tanta frecuencia sigue en discusión. En principio se pueden discutir tres vías patogénicas diferentes:

- 1) Cirrosis como enfermedad preneoplásica, en la que el cáncer se desarrolla como una complicación tardía de la enfermedad.

- 2) La cirrosis y el C.P.H. son ambos secundarios a la actuación de un agente etiológico común: etanol, virus, depósito de hierro, etc.

- 3) Cirrosis como lesión que facilita la actuación de hepato-carcinógenos.

10.1.-CIRROSIS COMO ENFERMEDAD PRENEOPLASICA CON DEGENERACION TARDIA EN CANCER HEPATICO.-Esta posibilidad ha sido sugerida por diversos autores. El C.P.H. sería una complicación tardía de todo tipo de cirrosis hepática a la

que potencialmente se llegaría en todos los casos si la vida de los pacientes fuera suficientemente larga. A favor de esta interpretación abogaría la observación de que en determinados países orientales la edad de los pacientes con cirrosis y H.P.Ca es unos 10 años mayor que la de los cirróticos sin cáncer. De la misma manera, el estudio prospectivo sobre la historia natural de 613 cirróticos de diferente etiología mostró que era la cirrosis y no la infección viral el verdadero factor de riesgo para el desarrollo del H.P.Ca (233).

El desarrollo de C.P.H. en la cirrosis hepática pudiera ser la consecuencia de la repetición crónica de la secuencia necrosis hepatocelulares/regeneraciones que tiene lugar en estos enfermos. Durante las mitosis que se producen en el curso de esas reparaciones es fácil que se originen cambios cromosómicos, con, incluso, la activación de oncogenes u otros factores de crecimiento, que determinarían que las células adquirieran cambios anaplásicos y finalmente displásicos. Aunque no hay unanimidad al respecto, las displasias hepatocelulares han sido consideradas como cambios premalignos (234, 235) y se ha aconsejado la vigilancia estrecha de los pacientes en quienes la biopsia hepática muestre este tipo de cambio celular (236). Se trata de un cambio rara vez encontrado en el hígado sano (1%) pero frecuente en el cirrótico (20%), especialmente en el que acompaña al C.P.H. (64.5%) (236). La progresión secuencial

desde cirrosis a C.P.H., pasando por la displasia, fue sugerida en un principio por el hecho de que la edad de los cirróticos con displasia era 10 años mayor que la de los cirróticos sin displasia y a su vez 6 años menor que los que ya tenían C.P.H. (235). Este vínculo entre displasia, cirrosis y H.P.Ca ha sido confirmado en diferentes países (237, 238), si bien no todos los estudios aceptan la progresión cronológica desde cirrosis a displasia y a H.P.Ca (239). No obstante, en las displasias hepatocelulares se pueden detectar cambios de carácter neoplásico, tales como las tasas significativamente elevadas de alfa-fetoproteína sérica y el descenso de la ferritina, de la ATP-asa, de glucosa-6-fosfatasa, ausencia de HBsAg y de HBcAg en los focos displásicos aún cuando estuvieran presentes en las células no displásicas (236) y aparición de la GGT (240).

No se sabe bien si el desarrollo de cambios displásicos hepatocelulares es una consecuencia de los fenómenos necróticos/regenerativos o, si por el contrario, se trata de un fenómeno ligado a la infección viral. En los países del tercer mundo hay evidencias de que la displasia que se observa en la cirrosis está relacionada con la infección por el VHB (236, 241). En efecto, en un grupo de 101 cirróticos con displasia, el 46.6% de los casos tenían positividad del HBsAg, lo cual contrastaba con el 7% en que ello ocurrió en los cirróticos sin displasia (236). No obstante, la displasia se puede hallar también en cirrosis de

otras etiologías (232). Este es el caso de los HPCa desarrollados en países occidentales.

Con independencia de que la infección viral pueda jugar un papel carcinogénico directo, las regeneraciones hepatocelulares son suficiente estímulo para la inducción de determinados oncogenes. Como se sabe, estos son porciones del genoma de virus que se han comportado como capaces de provocar determinados tipos de tumores (242). Algunos de estos genes virales han sido identificados en células de animales no infectados por esos virus. Estudios en este campo han conducido a la idea de que se trata de genes presentes en toda la escala de vertebrados (242). De los 20 oncogenes identificados hasta el momento, tres de ellos, el c-fos, el c-H ras y el c-myc, se han visto aumentados hasta 5 veces tras la hepatectomía o durante las regeneraciones que siguen a las lesiones hepatocelulares por el Cl₄C (243 244). En nódulos hepáticos de ratas sometidas a N-nitrosomorfoline se ha visto un aumento de la expresión del c-myc (245) y mediante técnicas de inmunoperoxidasas se ha podido comprobar la expresión genética del c-ras y del c-myc en 14 de 23 HPCa y en algunos cirróticos en ausencia de tumor (246). A pesar de ello falta aún mucho antes de que podamos asegurar que esos aumentos tienen algún papel en la carcinogénesis hepática. No sabemos si ese aumento en los oncogenes es suficiente para aumentar la síntesis de sus correspondientes proteínas y si este incremento, de producirse, tiene

significación biológica.

Los mecanismos hipotéticos por los que los productos proteicos de los oncogenes pudieran relacionarse con el desarrollo del tumor serían:

10.1.1.-Sensibilización de la célula a los efectos de otros agentes exógenos a ella (hormonas, factores de crecimiento, etc.).-Los productos de los oncogenes modificarían el grado de fosforilación de las proteínas celulares y en especial de los enzimas, lo que determinaría que la célula se hiciera más sensible a los factores de crecimiento circulantes o a los agentes carcinogénicos (242, 247).

10.1.2.-Los oncogenes pudieran inducir directamente la síntesis de DNA.- Si ello fuera así, el oncogen o su producto ha de unirse al DNA, como se sabe que ocurre con la secuencia de transformación específica originada por el v-myc (248).

10.1.3.- Las proteínas expresadas por los oncogenes pudieran actuar como reguladoras de la expresión genética y crecimiento celular. Se acepta que los oncogenes tienen un papel clave en el crecimiento y proliferación celulares. En concreto, el c-fos, ha sido implicado en el crecimiento, diferenciación, desarrollo y transformación de los fibroblastos. Este gen sería inducible por muchos agentes entre los que figuran hormonas, mitógenos y fármacos.

10.2.-LA CIRROSIS Y EL H.P.Ca SON SECUNDARIOS A LA ACTUACION DE UN AGENTE ETIOLOGICO COMUN: (ETANOL, INFECCION VIRAL, SIDEROSIS, ETC.)

Esta hipótesis alternativa ya fue formulada hace 100 años, en 1.888, por HANOT y GILBERT (249). Según ellos, la cirrosis hepática y el cáncer no serían dos procesos dependientes uno del otro sino coincidentes por estar ambos determinados por un agente etiológico común. El desarrollo de la cirrosis hepática sería determinado por el insulto citopático mantenido. El agente carcinogénico, a su vez, provocaría cambios en las características de las células, las cuales, pasado el tiempo, llevarían al desarrollo del nódulo tumoral. La coincidencia de la cirrosis y el H.P.Ca estaría determinada, no solo por la identidad del agente hepatotóxico, sino también por el largo tiempo que requiere la célula transformada en dar lugar al carcinoma. Durante éste, la lesión hepatocelular paralela puede haber evolucionado a cirrosis hepática. Dado que son dos procesos paralelos pero independientes, el H.P.Ca no solo puede coincidir con una cirrosis sino también con la hepatitis crónica. De hecho 4 de nuestros pacientes presentaban esta última lesión. Esta asociación se recoge en casi todas las series publicadas de H.P.Ca. El H.P.Ca ligado a la infección viral de las marmotas coincide siempre con hepatitis crónica y no con la cirrosis (250).

La naturaleza del cambio celular inducido por el

carcinógeno no se conoce pero se supone que se desarrolla a lo largo de unos pocos minutos o días. Para FARBER, el carcinógeno que ejerce efectos inhibitorios sobre los hepatocitos normales, provoca en las células unos cambios por los cuales se hacen más resistentes a esa depresión. Esta resistencia hepatocelular a las hepatotoxinas está caracterizada por un marcado descenso de la actividad de las enzimas de la fase I (activadoras)(citocromo P₄₅₀, citocromo b5, aril hidrocarbon hidroxilase y epoxihidrolasa) y un aumento de la fase II (inactivadora)(UDP, glucoronil transferasa, sulfotransferasa) (251). Si persistiera la injuria carcinogénica esos hepatocitos proliferarían a la vez que los normales se mantendrían frenados. De esta manera, el foco de células degeneradas iría aumentando progresivamente de tamaño. Mientras el carcinógeno actuaría como inductor inicial del cambio celular, factores ambientales del individuo retrasarían o favorecerían su crecimiento. Estos factores colaboradores son los promotores o cocarcinógenos (252).

10.3.- CIRROSIS COMO LESION QUE FACILITA LA ACTUACION DE HEPATOCARCINOGENOS

Si éste es el mecanismo a través del cual los pacientes con cirrosis hepática desarrollan C.P.H. es algo que en el día de hoy es solo hipotético pero que cada día halla mayor soporte experimental (253). Como hemos

mencionado anteriormente, en la cirrosis hay fenómenos que se han considerado como preneoplásicos: necrosis, regeneración, mitosis, displasias e hiperplasias nodulares. Las necrosis hepatocelulares, seguidas de la proliferación y mitosis, favorecerían la actuación de los carcinógenos debido a la inestabilidad del DNA existente en esas fases. En estos momentos los carcinógenos encuentran un ambiente nuclear favorable para la provocación de alteraciones permanentes en el DNA potencialmente tumorales. Existen evidencias experimentales que muestran como las células hepáticas que se encuentran en la fase S temprana del ciclo mitótico son mucho mas susceptibles a los agentes carcinogénicos. En esta fase las agresiones sobre el DNA no pueden ser reparadas y se hacen permanentes (254). Además, en ese estadio del ciclo celular es cuando replican muchos de los protooncogenes. Una agresión carcinogénica química que tenga lugar durante esa fase tiene muchas probabilidades de quedar fija y de originar una transformación carcinogénica.

Se considera que la CARCINOGENESIS pasa por tres fases diferentes (255-257):

a) Iniciación.-En esta fase tienen lugar transformaciones y modificaciones en la estructura genética de las células que les lleva a su crecimiento incontrolado y a la formación de tumores benignos. Los carcinógenos que actúan como iniciadores suelen ser agentes químicos que una

vez activados conducen a la formación de metabolitos activos, electrofílicos, que se fijan a macromoléculas tales como el DNA, RNA y otras proteínas.

b) Promoción.-El crecimiento incontrolado de células inmortales, tumorales, la expansión clonal y el tamaño del tumor se aceleran bajo el efecto de un conjunto de factores que por sí solos no son capaces de inducir los cambios en el DNA. Entre los factores que actúan como promotores figuran: forbol, sacarina, ciclamato, triptófano, sales biliares, hidroxitolueno butilado y el fenobarbital, hexaclorociclohexano, DDT, bifenil polibrominados, dioxina, estrógenos, progestínicos, clofibrate, etc. La proliferación celular de las hepatopatías crónicas ha de situarse entre los factores promotores.

c) Progresión.-Durante esta última fase el tumor, inicialmente benigno, se transforma en maligno. Aparentemente los agentes iniciadores son al mismo tiempo progresores (240).

Existen abundantes bases experimentales que muestran cómo gran número de sustancias naturales pueden comportarse como carcinógenas, sin embargo, contamos con escasas pruebas fidedignas del origen químico de la hepatocarcinogénesis humana. Mientras que se estima que unas 750.000 personas fallecen anualmente por HPCa de origen viral, escasamente

llegan a la decena los C.P.H. que pueden atribuirse a un carcinógeno químico (253). A pesar de ello, estos factores han de ser considerados en países industrializados de occidente, donde las evidencias a favor de la etiología viral frecuentemente faltan. Se sabe que al menos una de cada 3 personas desarrolla en algún momento de su vida un tumor y que de ellas al menos una, fallecerá de ese tumor. Por otro lado, se mantiene que más del 50% de los tumores se desarrollan bajo el influjo de factores ambientales. Estas razones nos obligan a comentar estos aspectos, a pesar de que no contamos con evidencias firmes de que tales factores hayan determinado la aparición de C.P.H. en nuestros pacientes.

11.-FACTORES AMBIENTALES

11.1.-AFLATOXINAS

Son micotoxinas altamente tóxicas y carcinogénicas producidas por diferentes hongos, entre los que destacan el *Aspergillus flavus* y el *A. parasiticus* y, con menor frecuencia, el *A. niger*, *A. ochraceus*, *penicillium* y *citricum*, todos ellos ampliamente extendidos por el suelo, en especial en los países de clima cálido y húmedo. En las frutas y semillas secas es donde mejor se desarrollan. El cacahuete, la avellana, el sésamo, el arroz y el pistacho, junto con otras semillas oleaginosas y cereales representan

excelentes sustratos para su crecimiento. El cacahuete es parasitado con especial predilección por esos hongos. Ya antes de su recolección, pueden detectarse en ellos los hongos y, poco después, se pueden demostrar esporas del *aspergillus* en hasta el 51% de las muestras. Un almacenamiento defectuoso contribuye a su crecimiento.

Las toxinas son producidas por los micelios. Su síntesis parte del acetato, del que forman naftacenos polihidroxilados que, tras su oxidación y paso a través de un intermediario (versicolin A), se llega a la toxina. En realidad la aflatoxina no es una sustancia química única sino un complejo formado por diversas unidades entre las que destaca la B₁, B₂, B_{2a}, G₁, G₂ y G_{2a}, cada una de ellas con una actividad biológica diferente (B₁, G₁, B₂, G_{2ab}). La toxina predominante en el complejo depende de diversos factores, entre otros, de la estirpe del hongo, del sustrato y de las condiciones ambientales.

El efecto de estas aflatoxinas sobre el organismo depende de la presencia del anillo lactona insaturado en su molécula. Se conocen muchos efectos sobre los seres vivos. En el animal de experimentación la aflatoxina B provoca esteatosis, lesiones inflamatorias hepáticas, cirrosis, retraso del crecimiento, hemorragias y lesiones pluriorgánicas. De todos sus efectos biológicos, los más importantes son de naturaleza tumoral. En los primates, pequeñas dosis de aflatoxina B₁ pueden provocar el desarrollo

de un cáncer hepático. En las ratas, este tumor puede aparecer con dosis de aflatoxina B₁ tan bajas como 10 ug al día.

Para el estudio del mecanismo de actuación de la aflatoxina B₁ se ha utilizado como modelo experimental sus efectos interactivadores sobre las bacterias (255). Así, se ha visto que para que posea ese efecto ha de ser activado por el sistema oxidativo hepático. En el curso de esta oxidación se forman epóxidos. Estos son moléculas deficientes en electrones, lo cual les induce a reaccionar y a unirse covalentemente a otras moléculas con átomos ricos en electrones. A este tipo de moléculas pertenece el DNA, el RNA, la poliguanina, poliadenina, etc. De esta forma, la aflatoxina B₁ se fija al DNA, preferentemente con la guanina. El 70% de la aflatoxina B₁ unido al DNA tiene lugar de esa forma (256). Esta fijación es un paso fundamental en la iniciación de la carcinogénesis, si bien es potencialmente reversible. Esta alquilguanina puede ser eliminada enzimáticamente. Cuando la capacidad de reparación de estos defectos es sobrepasada o es deficiente, el riesgo de desarrollo tumoral es grande. El hígado es un órgano con una capacidad relativamente alta para estas reparaciones (257).

El papel de la contaminación alimentaria por aflatoxinas en la patogenia del C.P.H. humano no ha sido establecido. En determinadas comunidades africanas, la alta prevalencia del C.P.H. ha sido achacada a la ingesta de

alimentos contaminados por hongos (258). Informes procedentes de Tailandia, Uganda, Kenia y otros países muestran que gran número de frutos secos están altamente contaminados por aflatoxinas (259). Tasas entre 100 y 1.000 ppb no era nada raro en ellos. En Kenia los alimentos contienen entre 100 y 350 ppb y la cerveza entre 50-150 ppb. Esas tasas suponen entre 10 y 100 veces la necesaria para provocar cánceres experimentales (259). No es de sorprender por ello que se haya encontrado una estrecha relación entre la prevalencia del C.P.H. y el grado de contaminación alimentaria por aflatoxinas (80, 127).

En los países occidentales con un nivel de vida superior, mejores condiciones higiénicas y estricto control de la calidad de los alimentos, es posible que las aflatoxinas jueguen escaso papel. En almendras y trigo se han hallado tasas muy bajas de aflatoxinas (5-20 ppb). Recientemente se ha publicado un estudio realizado en California, en una zona con alta incidencia de H.P.Ca, en el que muestran que en la mayoría de los alimentos examinados no pudieron detectar aflatoxinas y en la margarina de cacahuètes el contenido de éstas fue de 20 ppb (261). Por el contrario, en Checoslovaquia, STORA y DVORACKOVA pudieron demostrar el depósito de aflatoxina en todos los tumores estudiados (262). A pesar de que esta superposición geográfica induce a pensar que entre la Aflatoxina y el HPCa humano existen relaciones directas, antes de aceptar tales

conexiones se debe considerar que esa misma coincidencia geográfica existe con la infección crónica por el VHB (263).

Desconocemos el papel de la contaminación alimentaria por aflatoxinas en nuestro país. Aunque situados geográficamente en el área donde este tóxico no debería jugar un papel primordial, tenemos suficiente experiencia para admitir que la calidad de los alimentos no está garantizada. Por ello no podemos descartar que no estemos expuestos a este tipo de micotoxinas. Esta posibilidad no se puede despreciar por cuanto la ingesta de semillas de venta ambulante es sumamente popular.

11.2.-HORMONAS SEXUALES

11.2.1.-ESTROGENOS Y ANTICONCEPTIVOS ORALES

La relación existente entre los tumores hepáticos y los anticonceptivos orales fue sugerida por primera vez en 1.973 por J. BAUM et al. (264) quienes demostraron 7 casos de adenomas en mujeres que tomaban ese tipo de medicación. A partir de esas fechas estas relaciones han sido comprobadas por otros muchos, de forma que un tumor hasta entonces excepcional, ahora ha dejado de serlo. El riesgo de desarrollo de estos tumores benignos es ahora totalmente aceptado y relacionado con la duración del tratamiento anticonceptivo (265). Estos efectos han sido comprobados en el animal de experimentación.

Si bien el papel de los anticonceptivos orales en el desarrollo de adenomas hepáticos, hiperplasia nodular focal y lesiones vasculares hepáticas es discutido por pocos, su relación con la aparición de tumores malignos, y en concreto con el H.P.Ca, no ha sido establecido aún definitivamente. Se han publicado ya bastantes casos de H.P.Ca bien diferenciados en mujeres jóvenes que estaban tomando anticonceptivos orales (266-273). A veces los cambios aparecieron en el seno de una hiperplasia nodular focal (268) y en otros en el de un adenoma previo (274). En el área de Los Angeles, el grupo de EDMONDSON han sumado a la serie de casos conocidos otros 11 y establecen una estrecha asociación, con significación estadística, entre el uso de estos esteroides y la aparición del tumor (275). En nuestra serie de pacientes con H.P.Ca este factor etiológico puede ser descartado, dado que entre las 54 mujeres incluidas en ella, ninguna había utilizado tales agentes. A conclusiones similares llegaron GOODMAN e ISHAK (276).

El mecanismo de las lesiones hepáticas tumorales por los estrógenos no se conoce bien pero es muy posible que actúen como promotores, potenciando el efecto de otros carcinógenos. En ratas sometidas a la dimetilnitrosamina, la adición de etinil estradiol y mestranol se siguió de un significativo aumento en la incidencia de H.P.Ca (277). Una experiencia similar ha sido comunicada por METZLER et al. (278) en hamster dorados sometidos a 17-etinilestradiol y a

7,8 benzoflavona. En estas condiciones el 100% de los animales desarrolló H.P.Ca., mientras que los controles expuestos solo a la benzoflavona no los desarrollaron. Los estrógenos promueven la regeneración hepática en la rata (279) y producen una hipertrofia del retículo endoplásmico liso, a la vez que una mayor actividad de las enzimas presentes en él (280). Como se sabe, estas enzimas juegan un papel decisivo en la biotransformación de xenobióticos pues mediante oxidaciones y combinaciones sucesivas hacen hidrosolubles, y con ello excretables, tales agentes extraños. En el curso de estos procesos pueden formarse metabolitos altamente reactivos y potencialmente con actividad carcinogénica. Entre estos metabolitos figuran los ya mencionados "epóxidos". Afortunadamente muchos de ellos son nuevamente inactivados mediante oxidaciones (epóxido hidratasa) y conjugaciones (glutathion S transferasa); en otros casos ello no ocurre y quedan disponibles para su fijación a macromoléculas (DNA, RNA) con exceso de electrones. Por ejemplo, de los benzopirenos se producen numerosos metabolitos durante su biotransformación hepática. La epóxido-hidratasa puede inactivar algunos de los epóxidos formados para dar lugar a dihidrodioles que son precursores de los activos dihidrodiol-epóxidos (281).

La inducción enzimática y la activación de los sistemas que conducen a la generación de metabolitos potencialmente carcinógenos, son los mecanismos principales

por los que los estrógenos pudieran provocar la aparición de tumores hepáticos. No obstante, hay otros factores que también pudieran participar. Entre ellos figura la colestasis y con ello el retraso en la excreción de los carcinógenos, la sumación de efectos con los de otras drogas inductoras enzimáticas (barbitúricos) y, finalmente, la inducción de intercambios entre cromátides hermanas (282). Si el aumento de las tasas plasmáticas de estrógenos es una de las causas de elevada prevalencia de H.P.Ca en la cirrosis hepática, es algo que está aún por demostrar.

11.2.2.-ANDROGENOS

También los andrógenos parecen jugar un papel decisivo en el desarrollo de algunos tumores hepáticos benignos y malignos así como también en el de la peliosis. La primera comunicación que se hizo sobre esta relación fue en 1.965 por RECAN y LACY en un paciente sometido a tratamiento con oximetalone por anemia de Fanconi (283). Desde entonces, se han publicado muchos otros casos similares (284, 285), no solo en pacientes con este tipo de anemia sino también en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna, eunucoidismo, hipopituitarismo, impotencia y transexualismo (286). En todos esos casos existía como antecedente común la exposición prolongada a andrógenos. En algún caso el tumor regresó con la retirada de la medicación hormonal (287) o con la administración de progestin (288).

El papel de esta medicación podemos descartarlo también



en nuestros pacientes pues ninguno estuvo sometido a ella en ningún momento de su vida. Sin embargo no podemos descartar que los andrógenos endógenos jueguen algún papel, al menos favorecedor, de su crecimiento. Ya hemos comentado más arriba que en las células tumorales así como en las no tumorales que rodean al tumor, se ha detectado un marcado aumento de los receptores androgénicos así como un descenso de los estrogénicos (289). Ello pudiera ser una de las razones por las que este tumor tiene marcada preferencia por el hombre. Los estudios sobre las tasas de testosterona circulantes en estos enfermos revela un marcado descenso de éstas con un aumento del cociente 5-dihidrotestosterona (DHT)/testosterona (T), que se mantiene dentro del tejido tumoral (290). Estos mismos cambios se observan en otros tumores sensibles a los andrógenos (próstata), lo que sugiere que el tumor hepático posee capacidad para formar potentes andrógenos y lograr tasas elevadas de estos intratumoralmente (290).

11.3.-DIOXIDO DE TORIO (thorotrast)

La suspensión de dióxido de torio (25%) fue utilizada en Europa, U.S.A y Japón, entre 1.930 y 1.950 como método de contraste radiológico, en especial en los estudios arteriográficos cerebrales (291). Tras un periodo de latencia de unos 20 años, comenzaron a publicarse los casos de

pacientes explorados de esa manera que desarrollaron C.P.H. (292). La referencia de pacientes con esta complicación de la exposición al thorotrast aún no ha cesado (293, 294). El grupo alemán para el estudio del thorotrast examinó la evolución seguida por 5.000 pacientes expuestos durante los años mencionados al dióxido de torio (291). El 18% de los pacientes desarrollaron un C.P.H., porcentaje muy superior al 0.14% hallado en el grupo control. Además, el 15% tenía una cirrosis hepática y en el 5% coincidían la cirrosis y el C.P.H. El tipo de tumor hallado con más frecuencia fue el colangiocarcinoma (66%), seguido del H.P.Ca (33%) pero se han descrito también numerosos casos de angiosarcomas (295) u otros tumores no epiteliales. En conejos se han provocado tumores vasculares con el dióxido de torio (296).

También el papel del dióxido de torio puede ser descartado en nuestra serie. Ninguno de ellos había sido sometido a este agente y ni el estudio radiológico ni el anatomopatológico pudieron evidenciar los signos de existencia de tales depósitos en los elementos celulares del sistema reticuloendotelial.

11.4.-CLORURO DE VINILO (C.V.)

La relación entre la exposición crónica a los monómeros del cloruro de vinilo y el C.P.H. está perfectamente establecida, tanto sobre estudios clínicos como experimentales. Desde que en 1.974 se publicaron los primeros

C.P.H. (297), todos angiosarcomas, entre trabajadores expuestos al cloruro de vinilo, se ha prestado especial atención al problema y los obreros de esta industria han sido explorados prospectivamente. En ellos ha sido frecuente el hallazgo de hepato-esplenomegalia, fibrosis hepática, hipertensión portal y alteraciones en las pruebas de función hepática, además de un número ya considerable con angiosarcoma y H.P.Ca (298, 299). Ello, unido a los resultados de la experimentación animal (300) llevó a la aceptación de estos agentes químicos como factores etiológicos del C.P.H. y a la adopción de medidas laborales para reducir el grado de exposición de los trabajadores a estos cloruros. Gracias a ellas, las tasas de monómeros de cloruro de vinilo en el aire de esas factorías oscilaba entre los 10 y los 30.000 ppm en el año 1.950 y ha pasado en la actualidad a menos de 10 ppm (259). Sin embargo, el efecto carcinogénico del cloruro de vinilo tiene un periodo de latencia de varias décadas, por lo que desgraciadamente tales medidas se tomaron tarde para muchas personas. Así se explica que aún en la actualidad se sigan describiendo pacientes que desarrollaron angiosarcomas relacionados con la exposición al C.V. (299, 301, 302).

En el animal de experimentación se ha seguido la evolución de las lesiones producidas por la exposición a atmósfera de aire con alto contenido de C.V. Lo primero que se observa es una hiperplasia hepatocitaria con variación en

el tamaño de los núcleos y del citoplasma. En un segundo estadio se aprecia hiperplasia de las células sinusoidales y aumento focal de la trama reticular. En este estadio puede descubrirse cierto grado de fibrosis lobular por lo que eventualmente se asocia con hipertensión portal. A partir de este estadio la lesión hepática puede tomar tres direcciones diferentes: a) desarrollo de un H.P.Ca (299, 303); b) angiosarcoma, tras transformación de las células endoteliales en nódulos hiperplásicos y luego en células angiosarcomatosas tras desaparecer las células inflamatorias (303); c) dilatación sinusoidal por lesión de las paredes (303, 304).

El mecanismo carcinogénico de los monómeros del C.V. está relacionado, probablemente, con el de otros agentes tóxicos mencionados. Los C.V. sufren en los hepatocitos su biotransformación por el sistema oxidativo microsomal, en metabolitos oxidados, epóxidos (óxido de cloroetileno), que se fijan al DNA sobre la adenosina formando el compuesto alquilado 1-N6-eteno-adenosina. Esta alquilación del epóxido de C.V., determina el desarrollo del tumor (305).

Los angiosarcomas que se desarrollan en el hombre o en el animal de experimentación durante la exposición al C.V., no se diferencian estructuralmente de los que se descubren espontáneamente en el hombre sin el antecedente laboral. Ello deja abierta la interrogación a la exposición inadvertida a agentes tóxicos ambientales. Esta posibilidad es aún más factible si consideramos que el hombre actual utiliza

continuamente productos polivinílicos, y que los monómeros del C.V. se pueden descubrir en aerosoles, cigarrillos, envasado de alimentos, jugos de naranja y aceites (259). Un estudio realizado en aceites mostró que un 27% de las muestras contenían entre 50 y 1.000 ppb de C.V. y un 7% entre 1.000 y 2.000 ppb (306). En nuestra experiencia, el angiosarcoma hepático es un tumor excepcional que surgió en una mujer no cirrótica sin exposición laboral al cloruro de vinilo.

Es posible que otros factores ambientales, además de los mencionados -thorotrast, cloruro de vinilo, aflatoxina- puedan estar jugando algún papel en la patogenia del C.P.H., sin embargo, su significación real es desconocida aunque probablemente escasa. En el animal de experimentación es posible inducir tumores con agentes diversos pero solo ocasionalmente algún C.P.H. humano era atribuible a alguno de ellos (307). Este es el caso de la exposición a arsenicales inorgánicos. En la TABLA XXXVII ofrecemos una lista de agentes que inducen C.P.H. en el animal de experimentación y a los cuales el hombre puede estar expuesto.

TABLA XXXVII

AGENTES QUIMICOS QUE INDUCEN C.P.H. EN ANIMALES Y ESTAN
PRESENTES EN EL AMBIENTE HUMANO

	EXPOSICION HUMANA
CARCINOGENOS NATURALES	
AFLATOXINA B1	alimentos
STERIGMATOCISTINA.....	alimentos
LUTEOSCIRINA Y CICLOCLOROTINA.....	alimentos
(toxina arroz amarillo)	
ALCALOIDES PIRROLICIDINA.....	alimentos
CICASINA.....	alimentos
SAFROLE.....	alimentos
ACIDO TANICO.....	alimentos
GRISEOFULVINA.....	medicamentos
POLUCION AMBIENTAL	
COMPUESTOS N. NITROSO.....	alimentos, respira- torio, tabaco, cos- méticos
PESTICIDAS ORGANICOS.....	alimentos, inhala- ción
(DDT, Aldrin, Dieldrin, Clorobenzilato, clor- dane, heptacloro)	
COLORFORMO. C14 C.....	agua
CLORURO DE VINILO.....	alimentos, inhala- ción
ARSENICO.....	alimentos, respi- ración
MEDICAMENTOS POTENCIALES	
CARCINOGENOS	
ETINILESTRADIOL.....	contraceptivos orales
NORETISTERONA.....	"
AUROTIOGLUCOSA.....	art. reumatoide
OXACEPAN.....	epilepsia
FENOBRBITAL.....	epilepsia, hip- nóticos
TIORACILO.....	I.C.C., angor
MESILATE HICANTONE.....	schistosomiasis

TABLA XXVII (Continuación)

AGENTES QUÍMICOS QUE INDUCEN C.P.H. EN ANIMALES Y ESTAN
PRESENTES EN EL AMBIENTE HUMANO

COLORANTES	
AURAMINE.....	alimentos
p-AMINOAZOBENZENO.....	industria, colo- rantes
CRISOIDINA.....	" "
p-DIMETILAMINOAZOBENZENO.....	colorantes, ali- (amarillo manteca) mentos
SUDAN 1.....	" "
PONCEAU MX Y 3R.....	" "
INDUSTRIALES	
BIS (2-CLOROETIL) ÉTER.....	insecticidas, fu- migantes
DIMETOXANE.....	antimicrobiano
DIALATE.....	herbicida
DIOXANO.....	solvente
AMITROLE.....	herbicida
ACETAMIDA.....	industria
HIDRAZINA.....	industria
TRICLOROETILENO.....	solvente

12.-PRESENTACION CLINICA

En nuestra serie el diagnóstico de C.P.H. pudo ser establecido en vida en 196 (77.5%) de los 253 pacientes. Esta alta tasa de diagnósticos fue lograda gracias a la metódica de estudio a la que rutinariamente sometemos a nuestros pacientes con patología hepática. Esta metódica de objetivación de las lesiones incluía la gammagrafía hepática, la laparoscopia con biopsia hepática y, eventualmente, la arteriografía. Más recientemente, la ecografía y la TAC con punción citológica de las lesiones sospechosas ha reducido los casos sometidos a las exploraciones antes mencionadas. La laparoscopia y biopsia hepática las reservamos para los casos dudosos, no obstante no son raros los casos en que estas exploraciones demuestran tumores hepáticos no sospechados previamente. Nuestra experiencia coincide con la referida en publicaciones procedentes del tercer mundo pero no con las originadas en los países occidentales, donde solo el 50% de los C.P.H. son diagnosticados en vida. Ello probablemente se debe a que en los primeros existe una gran concienciación entre los médicos por este tumor, cosa que quizá no sea tan marcado entre los últimos. En estos países se sigue considerando raro al C.P.H. y quizá sea esta la razón por la que se piensa menos en él.

El C.P.H. se presenta en la clínica con manifestaciones muy variadas, lo que obliga a considerarlo en

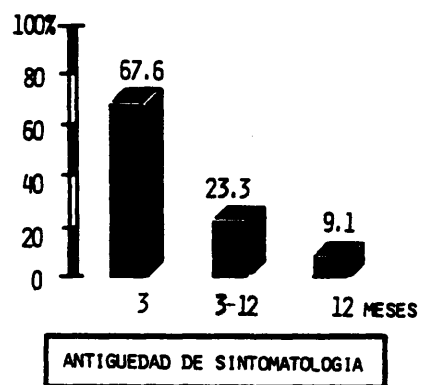
el diagnóstico diferencial de enfermedades muy diversas.

El crecimiento tumoral imprime cambios muy importantes en la clínica de estos pacientes. Es frecuente que sujetos portadores de una cirrosis hepática totalmente subclínica e incluso desconocida, desarrollen los primeros síntomas de enfermedad hepática a partir del crecimiento del tumor. Este fue el caso de 79 de nuestros 202 cirróticos (39.1%), en quienes el diagnóstico de cirrosis hepática fue simultáneo con el de C.P.H. Si atendemos a la antigüedad de la sintomatología, comprobamos también que ésta es reciente. En 171 (67.6%) de los 253 pacientes con C.P.H. la sintomatología motivo del estudio se remontaba a menos de 3 meses, en 59 (23.3%) a más de 3 meses pero menos de un año y solo en 23 (9.1%) se remontaba a más de un año y no se había modificado sensiblemente en este tiempo (TABLA XIII; FIGURA 33).

La aparición de estos nuevos síntomas imprime a la enfermedad una nueva dinámica por lo que tiene significación pronóstica. Así lo revela el hecho de que el 54.8% de los pacientes con C.P.H. fallecieron durante el primer mes tras el diagnóstico, otro 15.5% lo hicieron durante el segundo mes y otro 19.3% hasta los 6 meses tras el diagnóstico. Tomados todos estos datos en conjunto podemos decir que el 80.4% de los pacientes fallecen en los 3 meses que siguen al diagnóstico establecido sobre los nuevos síntomas.

La exposición que sigue está destinada a resaltar los

FIGURA 33



síndromes clínicos de presentación del C.P.H. y los cuadros ante los cuales se debe considerar este diagnóstico (FIGURA 34).

12.1.-SÍNDROMES GENERALES (FIGURA 35)

Los síntomas achacables al C.P.H. que más precoz y frecuentemente aparecen son la ASTENIA (86.9%), la ANOREXIA (82.6%) y la PERDIDA DE PESO (83.8%) con rápido deterioro del estado físico, lo que hace sospechar que el paciente está desarrollando alguna enfermedad grave. En el 52.5% de los casos fueron los únicos síntomas existentes. La frecuencia de estos síntomas en nuestra serie es alta en relación con la referida por otros, en especial en lo referente a la frecuencia de la astenia (49). Esto último puede estar relacionado con el tamaño del tumor en el momento del diagnóstico. Se ha referido que existe cierta proporción entre el tamaño del tumor y la intensidad de la anorexia. Es posible que la baja frecuencia de este síntoma en el momento del diagnóstico en publicaciones procedentes de Japón se deba a que el diagnóstico lo hacen en fases más tempranas.

Cuando en un enfermo este síndrome constitucional se presenta aislado, sin otros síntomas o hallazgos exploratorios que orienten hacia patología de un órgano concreto, el diagnóstico puede ser difícil, debe incluir un gran número de procesos en la diferenciación y requiere la aplicación sistemática de buen número de métodos

FIGURA 34

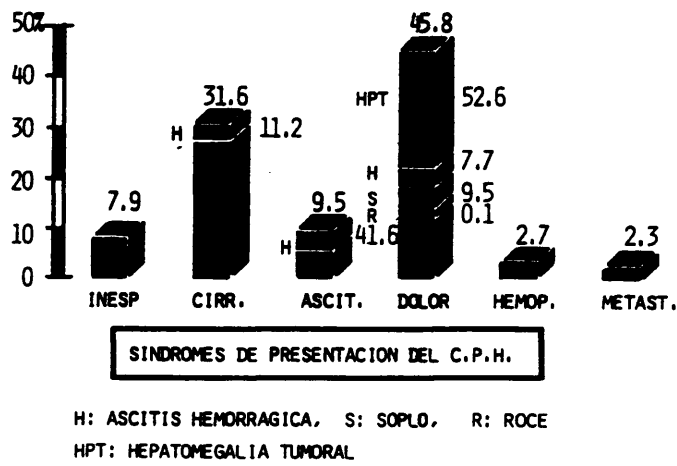
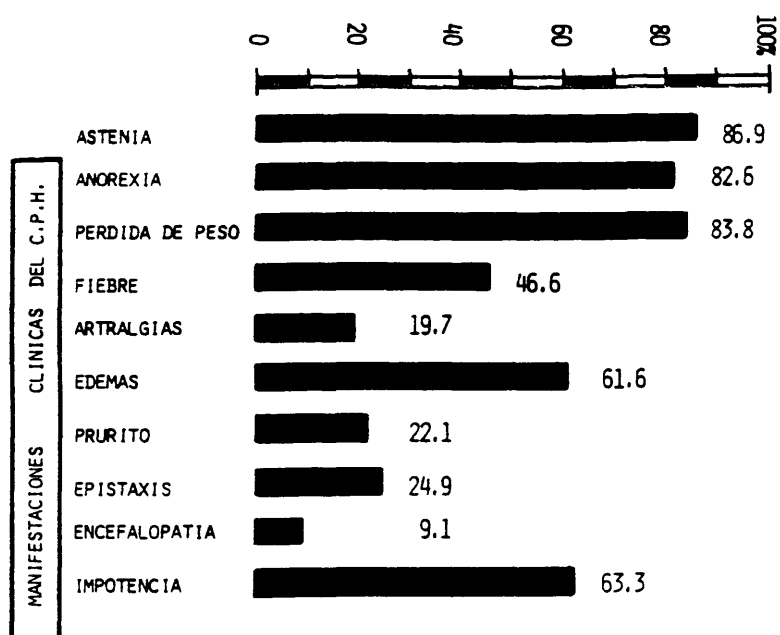


FIGURA 35



diagnósticos. Si este síndrome se acompaña de alguno de los que citaremos a continuación, el diagnóstico causal puede ser más fácil.

Entre las manifestaciones sistémicas del C.P.H., la FIEBRE es mencionada con frecuencia (308, 309). En nuestra experiencia este síntoma se presentó en el 46.6% de los casos (TABLA XI). En general acompañaba a síntomas más llamativos y específicos del hígado, sin embargo puede presentarse como manifestación aislada o junto con el síndrome constitucional, en cuyo caso el reconocimiento de su origen puede ser difícil y obliga a aplicar la sistemática a seguir en el síndrome de fiebre de origen oscuro.

Diversas manifestaciones generales del C.P.H. pudieran ser encuadradas entre las de carácter paraneoplásico. Es decir, aquellas originados en otros órganos o sistemas no dependientes de la presencia de metástasis. La TABLA XXXVIII recoge las más importantes.

Algunas de ellas las comentaremos más adelante cuando tratemos de los cambios analíticos del C.P.H. Aquí haremos referencia a las preferentemente clínicas. La pubertad precoz ha sido detectada en niños portadores de hepatoblastomas. La anemia hemolítica microangiopática es más frecuente en el hemangioendoteloma pero también ha sido descrito en el H.P.Ca (310). La dermatomiositis/polimiositis se asocia a cáncer en el 8.5% de los casos, si bien en los ancianos puede elevarse al 25% (311). Los cánceres más frecuentemente

TABLA XXVIII

MANIFESTACIONES PARANEOPLASICAS DEL C.P.H.

HIPERCALCEMIA
HIPOGLUCEMIA
SEUDOHIPERPARATIROIDISMO
GINECOMASTIA
PUBERTAD PRECOZ
ANEMIA HEMOLITICA MICROANGIOPATICA
DISFIBRINOGENEMIAS, CRIOFIBRINOGENEMIA, ANTIFIBRINOLISIS
ERITROCITOSIS
COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA
GAMMAPATIA MONOCLONAL
PLASMOCITOSIS
DERMATOMIOSITIS
LEUCOCITOSIS EOSINOFILICA
HIPERLIPEMIA, HIPERCOLESTEROLEMIA
PORFIRIA CUTANEA TARDA
ETANOLAMINURIA, CISTATIONINURIA
OSTEOARTROPATIA PULMONAR HIPERTROFICA

asociados a la dermatomiositis son los de mama, pulmón, tubo digestivo y genitales femeninos pero ha sido referida también con el H.P.Ca (312, 313).

12.2.-SINTOMAS DIGESTIVOS

En la TABLA XI exponemos la prevalencia de los diferentes síntomas que referían los pacientes en el momento de su estudio. A la cabeza de esa lista figura el DOLOR ABDOMINAL que existía en el 81.8% de las ocasiones. En el 43.9% de los casos se trataba de un dolor centrado sobre el hipocondrio derecho (TABLA XII), en el 22.2% sobre epigastrio, en el 12.5% sobre ambos, epigastrio e hipocondrio derecho y en otro 19.3% consistía en un dolor difuso por todo el abdomen. Lo más común fue que el dolor tuviera escasa o moderada intensidad (82.0%) y carácter continuo (62.3%) pero no fue excepcional que alcanzara gran intensidad (17.4%) o que tuviera exacerbaciones cólicas (1.9%) o bien carácter punzante (10.1%). En otras series la frecuencia del dolor abdominal en el cuadro de presentación osciló entre el 44% y el 76% de los casos (93).

El síndrome ICTERICO estuvo presente en el cuadro inicial en el 34.8% de los casos (TABLA XI). En la mayoría de los pacientes se trataba de un síntoma que se había presentado en el último mes (60%) y en el 88.5% su presencia se limitaba a los últimos 6 meses. La frecuencia con que se halla este síntoma en las diferentes series de C.P.H.

publicadas varía llamativamente dependiendo ello probablemente del momento de la enfermedad que sea considerado. KOJIRO (51) lo refiere en el 67% de sus pacientes, HERRERA et al. (84) en el 61%, ATTALI et al. (90) en el 49% y LEHMANN (228) en el 45% de sus C.P.H. TIEN YU LIN ha individualizado un grupo de pacientes con C.P.H. en quienes la ictericia hace aparición al comienzo de la enfermedad. Los mecanismos de este síndrome serían bien a través de la invasión tumoral de las vías biliares o bien por obstrucción de las mismas por coágulos (314-316).

Si bien la hiperbilirrubinemia es un hecho analítico frecuente en la cirrosis, un síndrome icterico franco en ellos no es tan común y obliga a considerar diferentes diagnósticos. Entre ellos figura el C.P.H., pero además, se debe considerar la hepatitis viral o alcohólica sobreañadida, la obstrucción biliar por litiasis o por pancreatitis alcohólica, la colestasis por medicamentos, el brote de hepatonecrosis y, en la mujer, la cirrosis biliar primaria.

En el 15% (TABLA XI) de los pacientes se presentó HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA. Se trata de una complicación que rara vez figura entre los síndromes de presentación del C.P.H. (84, 93) y tan solo ATTALI et al. (90) lo refieren en el 12.5% de los enfermos. A pesar de ello es frecuente que haga su aparición a lo largo de la evolución y que sea la causa de la muerte. Este fue el caso del 48.6% de nuestros pacientes fallecidos, de quienes contamos con datos sobre su

evolución hasta la muerte. Esta propensión de los pacientes con C.P.H. a desarrollar hemorragia digestiva alta es similar a la que tiene cualquier cirrótico grave, favorecida en este caso por la tendencia que tiene este tumor a invadir los vasos portales y a elevar bruscamente la presión portal (7). Aunque la hemorragia por rotura de varices esofágicas y las lesiones agudas de la mucosa gástrica sean las causas más comunes de estos accidentes, se han comunicado casos provocados por la invasión tumoral del estómago (317) o del duodeno (318).

Es raro que el SÍNDROME DE ENCEFALOPATIA HEPATICA esté formando parte del cuadro clínico de presentación del C.P.H., si bien no lo es el que aparezca a lo largo de la evolución de la enfermedad y antes del fallecimiento. En nuestra experiencia, esta situación se dio en solo el 9.1% de los pacientes (TABLA XI), lo cual es claramente inferior al 20% citado por ATTALI et al. (90).

Los pacientes con C.P.H. presentan otros muchos síntomas digestivos, algunos de ellos con mucha frecuencia aunque de escasa utilidad diagnóstica dada su inespecificidad. Entre ellos figura el síndrome DISPEPTICO. La inflazón abdominal por meteorismo lo refería el 43.5% de los pacientes, las náuseas, el 35.6%, los vómitos el 28.8% y el estreñimiento el 20.9% (TABLA XI).

12.3.-En el momento del diagnóstico la **EXPLORACION FISICA** suele mostrar signos evidentes de **DESNUTRICION** (60.5%) pero no es raro que su estado nutritivo esté conservado (37.1%) o incluso que exista obesidad (2.4%). Por ello la presencia de esto último no descarta la existencia de un C.P.H.

Suele ser muy rica en hallazgos (TABLA XIV) pero la mayoría de ellos están en relación con la cirrosis hepática que acompaña (arañas vasculares, eritema palmar, ginecomastia, distribución ginoide del vello en los hombres, encefalopatía, circulación colateral en la pared abdominal, etc.). En ocasiones estos signos están también relacionados con la cirrosis, sin embargo el crecimiento tumoral los acentúa (ascitis, hepatomegalia, etc.). Por último, los hallazgos exploratorios están en relación con la presencia del tumor. Este es el caso de las masas hepáticas o abdominales, los soplos o roces hepáticos, la ascitis hemorrágica o el hemoperitoneo, las fracturas óseas espontáneas, la desnutrición, etc.

12.4.-Si intentamos agrupar todas estas manifestaciones clínicas del C.P.H. en **SINDROMES DE PRESENTACION** que nos sean de utilidad diagnóstica, podemos diferenciar los siguientes:

12.4.1.-**HALLAZGO INESPERADO**.-Esta situación ocurrió en el 7.9% de los casos. Se trataba de tumores

descubiertos, unos en el curso de la autopsia (2.7%) y otros, aún en vida, durante una intervención quirúrgica indicada por otros motivos (1.2%) o en el curso de una laparoscopia (3.2%) o de una ultrasonografía abdominal (0.8%). La inclusión de estas exploraciones en la evaluación rutinaria de nuestros enfermos con hepatopatías ha contribuido al diagnóstico del C.P.H. en sujetos en quienes no se sospechaba.

12.4.2.-DESCOMPENSACION DE UNA CIRROSIS HEPATICA.-En el 31.6% de nuestros pacientes era evidente la existencia de una cirrosis hepática. Así lo mostraban los antecedentes, la sintomatología y los hallazgos de exploración física y analítica. En general se trataba de enfermos que hasta recientemente habían tolerado su enfermedad sin problemas y no rara vez de forma totalmente subclínica. Solo en el último tiempo surgieron signos de descompensación con desarrollo de ascitis, edemas y oliguria, todo ello resistente a los diuréticos. El problema diagnóstico consiste en establecer la causa de esta descompensación y en el motivo de su resistencia al tratamiento.

Son diversos los factores que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de esas situaciones: dieta inadecuada rica en sodio; insuficiencia renal funcional, empeoramiento de la función hepática; cáncer primitivo de hígado; ascitis pancreática en la cirrosis alcohólica; tuberculosis

peritoneal e infección espontánea del líquido ascítico. El empeoramiento brusco del estado físico del paciente puede ser sugestivo de C.P.H pero el esclarecimiento de su causa obliga a realizar una serie de estudios complementarios que pasan por el análisis del líquido ascítico con inclusión de su cultivo, baciloscopia, proteínas totales, pH, citología, recuento de células y de polimorfonucleares, amilasa, LDH, GGT y alfa-feto proteína. En el caso de que el líquido sea HEMORRAGICO las dudas diagnósticas se reducen hasta el punto de que el C.P.H. es casi el único diagnóstico a considerar. En nuestra serie el 11.25% de los pacientes con este síndrome de presentación mostraba ascitis hemorrágica. Este hallazgo se interpreta como resultado de la salida de sangre desde el tejido tumoral a la cavidad peritoneal. También ayuda a sospechar del C.P.H., como causa de la descompensación cuando su aparición coincide con dolor sobre el área hepática, derrumbamiento de su estado general o palpación de hepatomegalia irregular a través de la ascitis.

12.4.3.-SÍNDROME ASCÍTICO.-En otro 9.5% de pacientes con C.P.H. la ascitis se presentó como síndrome aislado. Aunque en la mayoría de los casos existía una cirrosis, ésta no era evidente desde el punto de vista clínico durante la primera exploración del enfermo. Por ello el diagnóstico diferencial del síndrome ascítico es más amplio que en el caso anterior (tuberculosis, carcinomatosis peritoneal, pancreatitis, síndrome de Budd-Chiari,

pericaditis, valvulopatías, quistas ováricos, etc.). El estudio del líquido ascítico con la rutina antes indicada suele ser muy orientadora y los restantes estudios complementarios, incluida la laparoscopia, contribuyen a definir con exactitud la causa de la ascitis. El carácter tumoral de la misma se delimita si tiene carácter hemorrágico, como en el 41.6% de nuestros casos o bien cuando en el paciente coincide la ascitis con dolor abdominal, hepatomegalia y pérdida de peso (8.3%). Si los estudios complementarios muestran una hepatomegalia de tipo tumoral el problema se plantea en diferenciar su carácter primario del secundario. Si estos estudios indican, además, la presencia de una cirrosis hepática, el diagnóstico se concreta.

12.4.4.-DOLOR ABDOMINAL.-Como hemos dicho anteriormente, la mayoría de los pacientes (81.8%) aquejaba dolor abdominal, sin embargo en el 45.6% de ellos éste formaba parte del cuadro dominante y era el que dirigía el diagnóstico diferencial. Por sus características y localización puede simular la patología vesicular, si bien los restantes datos exploratorios sugieren su relación con una patología hepática y en ocasiones también su carácter tumoral. Este fue el caso del 52.6% de los pacientes, en los que la exploración física descubrió una hepatomegalia de esas características. Es decir, un hígado duro, doloroso,

irregular y nodular. En algunos de esos casos (31.1%) la masa había sido detectada previamente por el propio paciente.

Aunque los enfermos con cirrosis hepática suelen tener molestias abdominales sobre hipocondrio derecho o sobre epigastrio, no es frecuente que aquejen dolores intensos. Por ello, cuando se presentan en un cirrótico se debe considerar algún problema accesorio que los justifique. Entre éstos figuran: distensión abdominal por ascitis y/o meteorismo, episodios de necrosis hepáticas espontáneas o sin causa conocida o bien por hepatitis alcohólica o viral, trombosis de la porta, litiasis biliar, úlcera gastroduodenal, pancreatitis, infarto esplénico y C.P.H., entre otras causas (317).

El hallazgo de un hígado tumoral obliga a diferenciar el C.P.H. de los tumores metastásicos, del hígado poliquístico, de la hidatidosis hepática, de los abscesos piógenos y amebianos y, eventualmente, de las hepatomegalias muy hipertróficas o de las masas tumorales próximas al hígado (vesícula, estómago, páncreas, etc.). Si la anamnesis y la exploración física descubren datos sugestivos de cirrosis hepática, el diagnóstico se centra en diferenciar entre la cirrosis hipertrófica y el C.P.H. Si faltan estos hallazgos las restantes posibilidades diagnósticas han de ser atendidas. Si se descubre un **SOPLIO ARTERIAL** sobre el área hepática, el diagnóstico es casi seguro. No obstante su utilidad no es demasiado alta por cuanto que se trata de un

signo que se descubre solo en una minoría de casos (9.5%) y no es totalmente específico. Nosotros lo hemos detectado en un paciente con metástasis hepáticas de un angiosarcoma y está descrito en la hepatitis alcohólica. Algunos autores como LEHMANN (228) dicen descubrirlo en el 16% de los casos.

También es orientador sobre la naturaleza de la masa palpada el hallazgo de un **NOCE PERITONEAL**, si bien su presencia es aún menos frecuente y específica que la del soplo. Aunque algunos refieren descubrirlo en el 3% de sus enfermos (228) nosotros lo hemos hallado solo en un caso (0.9%). por el contrario, lo hemos encontrado en un caso de metástasis hepáticas de un cáncer de estómago y en un paciente con cáncer de vesícula. Además, se ha descrito en abscesos hepáticos y en diferentes procesos inflamatorios peritoneales.

Como en los síndromes de presentación antes comentados, también en este caso el hallazgo de una ascitis de carácter hemorrágico es muy orientador sobre la naturaleza del cuadro doloroso abdominal. Este fue el caso de otro 7.7% de los pacientes que se presentaron con este síndrome.

12.4.5.-CUADRO HIPOTENSIVO HIPOVOLEMICO sin evidencias externas de hemorragia (hematemesis, melenas, hemoptisis, etc.). Ello ocurrió en solo el 2.7% de los pacientes pero se trató en todos los casos de un accidente mortal. En estos casos de shock hipovolémico se debe pensar en la hemorragia de alguna cavidad, pleural o peritoneal,

además de en la pared abdominal. Mientras la primera y última son fáciles de detectar, la segunda requiere la punción abdominal y aspiración de su contenido. El HEMOPERITONEO es la causa habitual de este cuadro y se asocia con frecuencia a dolor y defensa abdominal, vómitos, íleo y fiebre (319).

Esta complicación se halla en la mayoría de las series publicadas. LEEMANN (228) la cita en el 13% de sus pacientes, FAUVERT et al. (320) en el 5%, BERMAN (22) en el 8%, REVESTIDO y LARRAURI (321) en el 9.3% de las autopsias, CHEARANAI et al. (322) en el 12.4% e IRIE et al. (93) en el 24%. Tales diferencias se deben sin duda a que varias de estas series hacen referencia al hemoperitoneo como complicación del C.P.H. en algún momento de la evolución de la enfermedad y no solo al hemoperitoneo como síndrome de presentación. En nuestra experiencia la rotura hepática y el hemoperitoneo no son exclusivos del C.P.H. sino que también pueden producirse en el metastásico.

El mecanismo del hemoperitoneo en el C.P.H. es la rotura espontánea de la masa tumoral y se ha sugerido que a ello contribuye la obstrucción venosa hepática por el tumor y la hipertensión portal por la cirrosis (322). Por este papel es por lo que se aconseja la ligadura de la arteria hepática en un intento de resolver esta complicación. Ello, no solo reduce el aporte de sangre al tumor sino que disminuye la presión portal (322).

Establecido el diagnóstico de hemoperitoneo como causa

del accidente hipotensivo, procede determinar su causa entre la larga lista de posibilidades. El embarazo extrauterino, los traumatismos abdominales, la rotura de aneurismas, otros tumores hepáticos (metástasis, adenomas, hemangiomas), hematomas subcapsulares del embarazo, medicación anovulatoria, arteritis y diátesis hemorrágica, figuran entre las causas más destacadas.

12.4.6.-METASTASIS.-Por último, una minoría de pacientes (2.3%) presentaron sus primeros síntomas en relación con la existencia de metástasis. En los casos de metástasis pulmonares (0.8%) esos síntomas consistieron en tos y disnea y en los de metástasis óseas (1.6%) en dolor y fracturas de fémur y de cadera. La presentación clínica a través de síntomas relacionados con la existencia de metástasis, ha sido mencionada en numerosas ocasiones (323-326) hasta el punto de que en algunas de estas series esta forma de presentación representa el 6% de todos los C.P.H. (325). Las localizaciones óseas preferidas por este tumor son las vértebras, seguidas del esternón, costillas, pelvis y huesos largos. En general originan lesiones osteolíticas pero se han citado casos de lesiones osteocondensantes.

13.-EL LABORATORIO EN EL DIAGNOSTICO DEL C.P.H.

Los estudios analíticos de los pacientes con C.P.H. pueden revelar múltiples alteraciones, cada una de ellas originada por un mecanismo diferente. En unos casos están relacionados con la presencia de un tumor en el hígado, en otros con la existencia de una cirrosis. Algunos de esos cambios se relacionan con la etiología de la hepatopatía o del tumor y, finalmente, otros tienen caracter paraneoplásico. A continuación discutiremos brevemente las alteraciones analíticas más llamativas.

13.1.-CAMBIOS RELACIONADOS CON LA PRESENCIA DEL TUMOR

13.1.1.-Síndrome de ocupación hepática (327).-Se entiende por tal a la asociación de una elevación de fosfatasa alcalina, generalmente acompañada de la de GGT, con unas tasas normales de bilirrubinemia. En realidad este síndrome bioquímico se presentó en una minoría de nuestros pacientes (18%). El ascenso de la fosfatasa alcalina en ausencia de hiperbilirrubinemia ha sido mencionado por diversos autores y considerado como altamente sugestivo de C.P.H. GOMEZ MOLI et al. (328) hallaron un ascenso progresivo de esta enzima en pacientes cirróticos que desarrollaron un C.P.H., cosa que no observaron en los que carecían de tumor. Diversos autores han relacionado la importancia de la

hiperfosfatasemia con el tamaño del tumor. NISHIMURA et al. (329) mencionan que la tasa sérica de fosfatasa alcalina era especialmente alta en los tumores de mayor tamaño y en los que eran múltiples. Cuando eran solitarios, la máxima elevación la hallaron en los localizados en el hilio hepático. SHINAGAWA et al. (330) señalan cómo la tasa sérica de fosfatasa alcalina ayuda muy poco al diagnóstico del cáncer cuando el tamaño de éste es inferior a 5 cms.

Aunque este síndrome bioquímico fue relacionado inicialmente por (327) con las lesiones expansivas ocupantes de espacio hepático (C.P.H., metástasis, quistes, abscesos, granulomas, linfomas, etc.), posteriormente se ha visto que puede presentarse en otras situaciones. Entre éstas figuran las obstrucciones incompletas de las vías biliares, la colangitis crónica no supurativa (cirrosis biliar primaria) y supurativa y la fibrosis hepática congénita. Además, se debe considerar que su origen no esté en el hígado sino en el hueso, en especial cuando se trata de enfermedades tumorales.

Se ha discutido mucho el mecanismo por el que se producen estos ascensos aislados de la fosfatasa alcalina. Uno de los considerados supone la colestasis intrahepática parcial (331, 332). En esa situación no se produciría hiperbilirubinemia por eliminarse a través de los conductos biliares no obstruidos. Otros atribuyen la hiperfosfatasemia a su producción por el epitelio biliar de áreas situadas en las proximidades del tumor. La tercera interpretación es la

de aquellos que piensan que son las propias células tumorales las productoras de la fosfatasa alcalina sérica (333).

Más frecuente fue en nuestro grupo de C.P.H. el que la hiperfosfatasemia se acompañara de un ascenso de la bilirrubinemia.

13.1.2.-La fosfatasa alcalina estuvo elevada en el 56.5% de los pacientes. Es cierto que en la mayoría de los casos (54.8%) se trataba de ascensos ligeros que no superaban en 2 veces la normalidad; sin embargo, tampoco fueron raros los casos en que este ascenso fue de 2 a 4 veces la tasa superior normal (27.4%) o los que ello fue aún mayor que el límite indicado (18.5%).

13.1.3.-Por otro lado, bilirrubinemias superiores a 1.5 mg/dl las hallamos en el 66.0% de los casos. También en este caso se trataba habitualmente de ascensos discretos (39.6%), si bien en otro 35.2% esas tasas oscilaban entre 2 y 4 veces el límite máximo normal de bilirrubinemia indicado y en un 25.1% adicional de hipercoleemias superiores a 4 veces el máximo normal.

El mecanismo por el cual puede presentarse un cuadro colestásico en los pacientes con C.P.H. es probablemente doble. En unas ocasiones es originado por el crecimiento intraductal del tumor, en otros a la hemorragia y a la formación de coágulos de sangre en el interior de las vías biliares (314-316, 334, 335). Esta complicación puede

presentarse muy precozmente, cuando el tumor es aún muy pequeño pero asienta próximo a un conducto biliar. En estos casos el cuadro clínico es el de la hemobilia, esto es: ictericia, dolor intenso en hipocondrio derecho y anemia con o sin melenas. En ninguno de nuestros pacientes el síndrome icterico formaba parte del cuadro de presentación, si bien no fue raro que la colestasis apareciera en el curso de la evolución.

13.1.4.-**GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA.**-Se trata de un enzima de membrana cuyo extremo activo está orientado hacia su superficie externa (336). En los tejidos normales esta enzima se sitúa preferentemente en células con función secretora o absorbtiva (riñón, páncreas, ductos biliares y hepatocitos, entre otros). Su función es la de catalizar la transferencia de grupos gamma-glutamil desde el glutatión a determinados aminoácidos (337).

Está muy generalizado su empleo como marcador paraneoplásico hepático durante la carcinogénesis (338). Esta asociación fue establecida por primera vez en 1.972 por FIALA et al. (339) cuando comprobaron su aumento en el hígado de ratas sometidas a metil-dimetilamino-benceno (339). Ello ocurre en determinados focos de hepatocitos (340). Estos hallazgos han sido confirmados posteriormente por otros muchos autores (341, 342). También en el H.P.Ca humano se han hallado tasas de GGT (343, 344). Esta enzima, cuando se

desprende de las membranas se puede detectar en el suero de los enfermos (345) por lo que su medición se viene utilizando con finalidad diagnóstica.

En nuestros pacientes con C.P.H. hallamos elevaciones de esta enzima en el 67.2% de los casos en que fue determinada. En general (73.4%) se trataba de elevaciones discretas, menores de 5 veces la tasa superior normal. En un 15% el ascenso osciló entre las 5 y las 10 veces la normalidad y en el 11.5% superaba las 10 veces esa tasa. No solo lo hallamos en los H.P.Ca sino tambien en los colangiocarcinomas y en el H.P.Ca fibrolamelar. Su utilización en conjunción con la AFP puede ayudar a detectar pacientes con C.P.H. puesto que un 71% de los enfermos con este tumor en los que la AFP fue negativa, la GGT estuvo elevada. Por ello elevaciones de esta enzima, en ausencia de otras causas, deben obligar a sospechar este tumor.

Como vemos la GGT sérica no parece ser una prueba suficientemente sensible para el C.P.H. y en concreto para el H.P.Ca ya que el índice de sensibilidad era tan solo del 67.2%. Por otro lado, la especificidad del cambio tampoco es grande pues tasas elevadas de esta enzima se pueden encontrar en otros tumores (epiteliomas, adenocarcinoma pulmonar (346) y algunos mamarios (347) y en enfermedades hepatobiliares y pancreáticas (348). Es bien conocida su sensibilidad por la agresión hepática alcohólica o por medicamentos, por las obstrucciones parciales o completas de las vías biliares, en

las colangitis crónicas supurativas o no y en las asociadas a la enfermedad inflamatoria crónica del intestino. Además, se ha mencionado que puede estar elevada en las neumonías, en las pleuresías, en el infarto pulmonar y eventualmente en la insuficiencia renal crónica (349). La experiencia referida por otros en relación con la GGT sérica no es mucho más positiva. ATTALI et al. (90) menciona que en un 77% de los casos la tasa sérica de GGT estaba elevada más de 2 veces sobre la normalidad y en un 34% más de 5 veces. Cualquier intento de aumentar la especificidad de la prueba, elevando el nivel mínimo exigido para sospechar el tumor va asociado a una mayor pérdida de sensibilidad de la prueba sin ganar mucho en especificidad.

En los últimos años ha aparecido un gran número de publicaciones que hacen referencia a la separación de las diferentes isoenzimas de la GGT y a su utilidad diagnóstica. La separación electroforética de las isoenzimas ha permitido reconocer algunas que parecen ser específicas del H.P.Ca KEW et al. (350) encuentran una o varias de las enzimas asociadas a tumor (I, I' o II') en el 58.6% de los H.P.Ca pero nunca en los controles sanos y solo eventualmente en otros tumores o en la hepatitis aguda viral. El valor real de esta prueba radicó en que estuvieron presentes en el 42% de los H.P.Ca con alfa-feto proteína negativa y en un 50% de los que el ascenso de esta proteína no alcanzó significación diagnóstica. Resultados superponibles han sido referidos por

otros autores (351). Entre las isoenzimas que se pueden identificar hay una, la denominada GGT específica del hepatoma que parece tener especial utilidad diagnóstica (351). Su presencia es detectable en el 30% de los H.P.Ca y en el 40% de los que cursan con tasas bajas de AFP (352). Mediante técnicas de inmunofluorescencia indirecta se puede comprobar que esta isoenzima se encuentra solo en las células tumorales. Sobre el valor de las diferentes isoenzimas de la GGT en el diagnóstico del C.P.H. carecemos de experiencia, por lo que no podemos pronunciarnos sobre su utilidad. No obstante, basados en la literatura pudiera ser una buena prueba a utilizar en los casos en que la AFP es negativa.

La presencia de GGT en las células tumorales tiene varias interpretaciones. Pudiera tratarse tan solo de un signo de dediferenciación celular, esto es, que los hepatocitos han vuelto a su estado fetal. La GGT formaría, junto con la AFP, la piruvicocinasa fetal y la aldolasa B, el grupo de proteínas del fenotipo fetal. En el feto probablemente participa en la hidrólisis del glutatión sérico puesto que las células son incapaces de tomar del suero el glutatión intacto (353), solo tras la hidrólisis del tripeptido, la GGT aporta al hepatocito los aminoácidos necesarios para la síntesis intracelular del glutatión. Es muy probable que la GGT juegue algún papel en la carcinogénesis hepática. En las células sometidas al efecto de carcinógenos se produce un marcado ascenso de la GGT que

tendría como finalidad la reposición del glutathion que se está consumiendo. Este último juega un gran papel en múltiples procesos metabólicos de las células, entre ellos los relacionados con el catabolismo de agentes carcinógenos. Durante estas funciones defensivas se consume y su cuantía debe reponerse. En ello interviene el aumento de la GGT hepática. A favor de esta interpretación abogaríamos el que en los nódulos preneoplásicos no solo se halla un aumento de la GGT que aporta los aminoácidos necesarios para la síntesis del glutathion sino también la *gamma*-glutamylcysteinyl-sintetasa que es otra enzima que participa en esa síntesis (354). Según lo dicho, la presencia de GGT en las células tumorales y preneoplásicas sería un signo de los intentos que la célula hace para defenderse de las agresiones carcinogénicas.

13.1.5.-Lactico dehidrogenasa.-Esta enzima puede aparecer elevada en el suero del 76% de los pacientes con C.P.H. y con otros tumores tales como los hepáticos metastásicos, de pulmón y en la leucemia. Esta idea no difiere sensiblemente de nuestros resultados ya que el 61.6% de los C.P.H. estudiados por nosotros tenían tasas de LDH superiores a las 225 U/l. Es cierto que en la mayoría de los casos (72.8%) se trataba de ascensos ligeros que no duplicaban el máximo normal y solo una minoría de casos oscilaba entre las 2 y 4 veces la normalidad (19.3%) o superaba esta última tasa (7.9%). Todo ello supone que la sensibilidad para el C.P.H. de los ascensos de LDH no solo es

baja sino que su especificidad es tan reducida que casi descarta su empleo en el diagnóstico de este tumor. En efecto, elevaciones de esta enzima, más aún cuando son discretas, pueden hallarse en otras muchas enfermedades hepáticas y extrahepáticas.

De nuestros resultados concluimos que, a pesar de que la LDH está frecuentemente elevada en el C.P.H., lo habitual es que se encuentre asociado a otros cambios enzimáticos por lo que su origen ha de atribuirse a las necrosis hepatocelulares y no a la presencia del tumor. Serían solo los ascensos importantes y aislados de la LDH los que sugerirían el proceso neoplásico. Esta última situación es, sin embargo en nuestra experiencia, sumamente infrecuente. En nuestra serie tan solo el 7.9% de los pacientes tenían tasas séricas de LDH mayores de 1.000 U/l.

Se ha sugerido que la separación de las isoenzimas de la LDH pueda proporcionar mayor ayuda al reconocimiento del C.P.H. En los tumores hepáticos primarios humanos y experimentales se encuentra habitualmente (92%) un marcado aumento de la LDH-5. En las metástasis hepáticas la isoenzima que aumenta es la LDH-4 (355). Nosotros carecemos de experiencia propia sobre este tema, por lo que no podemos definirnos sobre su utilidad diagnóstica.

13.1.6.-ALFA-FETOPROTEINA (AFP).-El primero que detectó en el suero de animales con C.P.H. experimental la

presencia de una proteína especial fue ABELEV en 1.963. Poco despues TATARINOV comprobó tambien su presencia en pacientes con H.P.Ca (356, 357). En la actualidad está totalmente aceptada la relación entre este tumor y la mencionada proteína.

En 1.944, PEDERSON descubrió en el suero del feto de ternera una proteína especial que denominó "fetuina" (358). Este hallazgo fue confirmado por investigadores posteriores en el suero de fetos de otros muchos animales, incluido el humano (359). Por tratarse de una proteína, alfa globulina, presente en el feto de humano, es por lo que se le denominó alfa-feto-proteína. En la actualidad sabemos que la proteína descubierta por ABELEV y TATARINOV (360) es idéntica, tanto inmunológica como estructuralmente, a la hallada en el feto humano por BERGSTRAND y CZAR (359) pero diferente a la fetuina de PEDERSON.

La AFP es una glicoproteína con un peso molecular de 72.000 daltons que se desplaza al frente de las alfa globulinas, algo por detrás de la albúmina. Al igual que esta última y otras muchas proteínas séricas, su origen es fundamentalmente hepático, si bien puede proceder tambien de las células del tracto gastrointestinal. En el feto humano es una de las proteínas séricas principales pudiendo alcanzar tasas de 3 a 4 gr/l. Su síntesis puede detectarse muy precozmente, ya en el esbozo hepático del embrión de 29 días. A medida que el feto madura, su producción aumenta, de manera

que su tasa sérica a la sexta semana es de unos 67 ng/ml y al final del tercer trimestre es de unos 2.000 ng/ml. A partir de ese momento su síntesis enlentece y tras el nacimiento se reduce rápidamente a tasas mínimas. A lo largo del primer año de vida, la AFP va desapareciendo del suero, de forma que su presencia es solo detectable con métodos muy sensibles. Mediante técnicas de radioinmunoanálisis se comprueba que las tasas séricas de la AFP en el adulto normal son de 2.6 ± 1.6 ng/ml (360-363).

Dado que la concentración de AFP en el feto es alta, es de suponer que juegue un papel importante, si bien no se conoce con exactitud cual es éste (364). Se supone que tenga la misma misión homeostática de la albúmina, regulando la volemia y que haga de portadora de numerosas hormonas y factores diversos a su paso por el torrente circulatorio. Por su afinidad por los estrógenos se ha supuesto que participa en la síntesis proteica.

Inicialmente se pensó que la AFP era un marcador específico del C.P.H., sin embargo, hoy sabemos que puede ser positiva -por estar muy elevada su concentración en sangre- en otras muchas enfermedades tanto malignas como benignas. En la TABLA XXXIX recogemos las principales situaciones en las que ello puede ocurrir.

Con técnicas sensibles radioinmunoanalíticas e inmunoenzimáticas es posible comprobar cómo la tasa sérica de AFP está elevada en gran número de enfermedades no

TABLA XXXIX

ALFA-FETOPROTEINA EN PATOLOGIA HUMANA

ENFERMEDAD	PORCENTAJE DE POSITIVIDAD
EN VIDA INTRAUTERINA	
-MUERTE O SUFRIMIENTO FETAL	
-MALFORMACIONES FETALES	
(Líquido amniótico)	
-ANENCEFALIA	
-ESPINA BIFIDA Y OTRAS ALT. NEUROLÓGICAS	
-ATRESIA ESOFAGICA	
EN LA INFANCIA	
-HEPATOBLASTOMA.....	100%
-TERATOBLASTOMA OVARICO	
-TERATOBLASTOMA TESTICULO.....	30%
-TUMORES ENDODERMICOS DE OVARIO	
-ATAXIA TELANGIECTASICA.....	100%
-TIROSINOSIS HEREDITARIA	
-HEPATITIS VIRAL	
-CIRROSIS INFANTIL DE LOS INDIOS	
EN EL ADULTO	
-CANCER PRIMITIVO DE HIGADO.....	23-95%
-TERATOCARCINOMA DE TESTICULO, OVARIO O RETROPERITONEAL.....	20-40%
-METASTASIS HEPATICAS DE TUMOR GASTRICO, PANCREATICO O VESICULAR.....	5-10%
-OTROS TUMORES	aislados
ENFERMEDADES BENIGNAS DEL ADULTO	
-HEPATITIS AGUDA VIRAL.....	23%
(Transitorio)	
-FRACASO HEPATICO AGUDO HEPATITICO VIRAL.....	40-75%
-HEPATITIS CRONICAS.....	25%
-CIRROSIS HEPATICAS.....	10-24%

tumorales, sin embargo es raro que esas tasas superen los 500 ng/ml. Estas concentraciones son difícilmente detectables con las técnicas de electroinmunodifusión utilizadas de forma rutinaria en la clínica. Ello significa que cuando utilizando estas técnicas, hallamos en un paciente positividad de la AFP, es casi seguro que no se debe a ninguno de esos procesos no tumorales y que lo más probable es que sea portador de un tumor hepático. Menos probable -por su mayor rareza- es que el tumor existente sea un teratoblastoma o un tumor hepático metastásico. La positividad de la AFP por electroinmunodifusión es sin duda muy específica del C.P.H., en concreto del H.P.Ca, sin embargo, su sensibilidad es insuficiente. En nuestra serie fue positiva por electroinmunodifusión en solo el 45.3% de los casos. En todos ellos se trataba de un H.P.Ca. Ninguno de los 8 pacientes con colangiocarcinomas en quienes se determinó, así como tampoco el enfermo con angiosarcoma, tenían positividad para esta proteína. Si bien la positividad de la prueba fue poco sensible, su especificidad fue grande. En ninguno de los 573 cirróticos sin C.P.H. conocido en quienes hemos determinado la AFP fue positiva y en nuestra experiencia esta prueba no fue nunca positiva en pacientes que no fueran portadores de un C.P.H.

La tasa de positividad en nuestra serie se sitúa por debajo de la que figura en la literatura (70-80%), si bien hay otras muchas referencias en las que las tasas de

positividad de la AFP en el C.P.H. no se alejan significativamente de lo hallado por nosotros (83, 90, 365).

Sin duda la tasa de positividad de la AFP está determinada por factores muy diferentes a la cabeza de los cuales figura el método empleado para su determinación. En la TABLA XXXX mostramos la sensibilidad de los diferentes métodos que se han empleado para su detección. En la actualidad los únicos de verdadera utilidad son los de radioinmunoanálisis e inmunoenzimático. Nosotros hemos empleado también el RIA en los últimos años y comprobamos elevaciones importantes de la AFP que no son detectadas con los métodos primitivos. Así pudimos comprobar cómo la totalidad de los H.P.Ca cursan con tasas de AFP superiores a los 150 ng/ml. Estas no se aceptan como normales en los sujetos sanos. A pesar de esta sensibilidad, que alcanza el 100%, la especificidad de las tasas inferiores a los 500 ng/ml es menor. Numerosos procesos no tumorales (hepatitis agudas y crónicas, en especial por el VHB, cirrosis hepáticas sin cáncer) y tumores diversos pueden cursar con tasas de AFP en esos márgenes. Este es el caso del 50% de los cánceres gástricos, del 3% de los del colon, del 24% de los pancreáticos, del 25% de los de vías biliares, del 13% de las hepatitis agudas por el VHB, del 23% de las crónicas activas y del 44% de las fulminantes (366, 367). En estas últimas, si están producidas por el VHB, pueden detectarse tasas que oscilan entre los 1.000 ng/ml y los 4.000 ng/ml (368). Más

TABLA XXXX

SENSIBILIDAD DE LOS METODOS DE DETERMINACION DE LA AFP			
TECNICA	Tasa Mínima detectable	Máxima (+)	% Positi- dad
DOBLE DIFUSION.....	1000 ng/ml	>1600 ng/ml.....	28-95%
CONTRAINMUNO- ELECTROFORESIS.....	250 ng/ml		50-95%
AGLUTINACION LATEX.....	140 ng/ml	330 ng/ml.....	50-69%
ELECTROINMUNO- DIFUSION.....	250 ng/ml.....	450 ng/ml.....	70-80%
ELECTROINMUNO- DIFUSION RADIAL.....	50 ng/ml		
HEMAGLUTINACION PASIVA.....	1.5 ng/ml.....	3 ng/ml.....	90-100%
INMUNOENZIMATICO.....	50 ng/ml		70%
RADIOELECTRO- COMPLEJO.....	1 ng/ml		
INHIBICION COMPETITIVA.	0.5 ng/ml.....	20 ng/ml.....	78-95%
RADIOINMUNOENSAYO.....	0.1 ng/ml		100%

Tomado de LEHMAN et al. (260) y HASSEYEFF (360)

especificidad tienen las tasas de AFP sérica superiores a los 500 ng/ml. El 72-75% de los H.P.Ca cursan con tasas superiores a ese límite (8, 92, 369-371).

En la presente serie ese porcentaje fue solo del 31.2% (FIGURA 18).

Otro factor que influye sobre la positividad de la AFP es el tipo histológico del C.P.H. En nuestra serie la positividad de esta prueba estuvo siempre ligada al H.P.Ca y en ningún caso a los C.P.H. de otra naturaleza (colangiocarcinoma, angiosarcoma). Nuestra experiencia es corroborada por la mayoría de las publicaciones (8), si bien hay series procedentes de Japón donde descubren positividad de la AFP en el 20% de 268 colangiocarcinomas (372) e incluso en el 40% (373). Se ha mencionado también que la producción de AFP estaría en relación directa con el grado de dediferenciación y con la rapidez de crecimiento del tumor (364, 374, 375), sin embargo estas relaciones no han sido confirmadas por otros (83, 376). La negatividad de la prueba en algunos casos se debería, no a la incapacidad para la síntesis de la proteína, sino a la imposibilidad para secretarla (377). En las células tumorales se ha detectado un aumento de la transcripción del RNA_m-AFP por una liberación de la represión normalmente existente en el adulto (378, 379), sin embargo ello no supone forzosamente que la proteína sintetizada ha de segregarse al exterior.

También el tamaño del tumor pudiera influir en la tasa

sérica de AFP. YONESHIMA et al. (380) han encontrado una correlación positiva entre ésta última y el diámetro del tumor valorado por CT. En los estadios iniciales, cuando el tumor es pequeño, las tasas séricas de AFP suelen ser normales (381).

También la posible etiología del H.P.Ca parece influir sobre la positividad de la AFP (364). Algunos trabajos procedentes de Uganda pretenden establecer una unión entre la positividad de esta proteína y el HBsAg, sin embargo esta relación no hemos podido confirmarla en nuestros enfermos. Como hemos venido mostrando, tanto la positividad del antígeno como la de la proteína, no han sido excesivamente elevadas en nuestros pacientes. La TABLA XXXI recoge los datos relacionados con estas dos pruebas.

Conclusiones similares a las nuestras han sido aportadas por otros (382).

El comportamiento de la AFP en la ascitis de pacientes con C.P.H. ha sido analizado en contadas ocasiones. Nosotros lo tenemos incluido en la rutina de estudio de toda ascitis y fue investigada en 89 pacientes. En el 38.2% de ellos fue positiva. En todos, excepto en dos, la AFP fue también positiva en el suero, por lo que aportó poca ayuda al reconocimiento del H.P.Ca. Esta experiencia es concordante con la comunicada por MOREIRA y col. (383). Estos autores concluyen que la tasa de AFP en el líquido ascítico está en relación con los niveles séricos por lo que las positivities

TABLA XXXI

RELACION ENTRE LA POSITIVIDAD DE LA AFP Y LA DEL HBsAg

		AFP	
		POSITIVA	NEGATIVA
HBsAg	NEGATIVO	70	75
	POSITIVO	8	14

$\chi^2=1.09$; N.S.

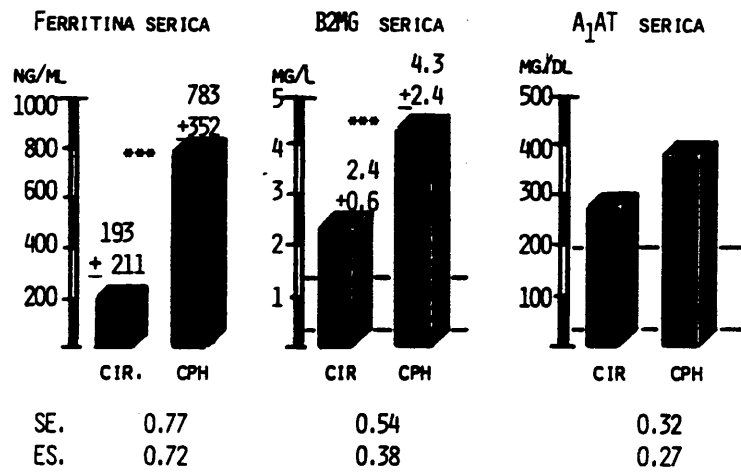
en uno son paralelas a las positividades en el otro. Por otro lado, los tumores no productores o secretores de AFP reflejarían su incapacidad tanto en el suero como en la ascitis.

13.1.7.-La ferritina sérica fue medida en 27 H.P.Ca y en 63 cirrosis sin C.P.H. En los primeros, la tasa sérica de esta proteína fue significativamente superior a la hallada en los cirróticos sin cáncer (783 ± 352 ng/ml vs 193 ± 210 ng/ml; $p < 0.001$). En el 77.7% de los pacientes con C.P.H. la tasa de ferritina sérica era superior a una desviación estandar por encima de la media de los cirróticos sin cáncer. En 5 de esos pacientes con H.P.Ca y ferritina sérica elevada, la AFP era negativa. (FIGURA 36).

La relación de la ferritina con los procesos malignos se conoce desde los años 60, en que se observaron tasas elevadas de esta proteína en pacientes con tumores diversos (384, 385) incluidos los H.P.Ca. (386). Se supone que ello se debe a la síntesis aumentada de esta proteína por las células tumorales (387, 388) y se ha indicado que esa ferritina es diferente a la liberada durante las necrosis hepatocelulares (389).

Sin duda la ferritina sérica carece de especificidad por el C.P.H. o por el H.P.Ca, sin embargo el hecho de que estuviera elevada en H.P.Ca con negatividad de la AFP, puede animar a incluir su determinación rutinaria en la búsqueda del H.P.Ca en cirróticos. Algunos no encuentran que exista

FIGURA 36



UTILIDAD DIAGNOSTICA DE LA FERRITINA, B2MG Y A₁AT SERICAS

correlación entre la ferritina y el tamaño del tumor, las tasas de transaminasas y la presencia o ausencia de cirrosis (390). Además, elevaciones importantes de la proteína se pueden hallar en H.P.Ca con AFP baja y HBsAg negativo (391).

13.1.8.-Beta-2-microglobulina (B2MG).-Es un pequeño péptido de bajo peso molecular (11.815 daltons), que corresponde a la cadena ligera de los antígenos del sistema de histocompatibilidad (392, 393). Se encuentra en la mayoría de las células nucleadas del organismo y su función no ha sido suficientemente esclarecida (392). Existen diversas circunstancias en las que la tasa sérica de B2MG puede ascender. La principal de ellas es la insuficiencia renal pero hay otras muchas en las que ello ocurre con función renal normal. En los primeros casos se debe a un catabolismo lento de la proteína, en los últimos a una producción elevada (394-396). Entre éstos figuran tumores linfoides y sólidos (397-402).

Nosotros hemos determinado esta microproteína en 30 pacientes con C.P.H., todos ellos con H.P.Ca y sus tasas las hemos comparado con las halladas en un grupo de 36 cirróticos sin C.P.H. y con las normales. En nuestro grupo de H.P.Ca las tasas de B2MG fueron significativamente superiores (4.34 ± 2.04 ; $p < 0.001$) a las encontradas en los cirróticos sin cáncer (2.4 ± 0.6 mg/l) y en los controles (1.48 ± 0.32 mg/l). (TABLA XVII). En todos los pacientes aparecía elevada,

incluso en los 21 casos que mantenían una función renal normal. Ello sugiere que existe una producción aumentada de B2MG, bien sea a causa de un turnover elevado de la proteína o bien por una activación del sistema inmune en reacción al tumor.

Un aumento de la tasa sérica de B2MG en los H.P.Ca ha sido referido por KIN et al. (403) en el 60% de los casos y su tasa se correlacionaba con la de AFP. Además, hallaron que la B2MG estaba elevada también en el líquido ascítico por lo que proponen su estudio para diferenciar las ascitis malignas de las no tumorales.

En España, BOSCH et al. (404) han hallado también un aumento de la tasa sérica de esta globulina en pacientes con H.P.Ca, sin embargo, debido a la superposición de valores con los hallados en las hepatopatías crónicas sin cirrosis, opinan que su medición carece de utilidad diagnóstica (182).

13.1.9.-El antígeno carcinoembrionario (ACE) es un conocido marcador tumoral (colon, mama, broncopulmonar, H.P.Ca), si bien puede encontrarse elevado en algunas situaciones no malignas, incluidas las hepatopatías crónicas (405, 406). Nosotros lo determinamos por RIA en solo 18 C.P.H. De ellos estuvo elevado por encima de 5 ug/l tan solo en 2 ocasiones y en ambas existían metástasis pulmonares. Las referencias en la literatura al respecto, concluyen que este antígeno se puede encontrar elevado en el H.P.Ca, en especial en el metastásico (407, 408) y que si se

combina su determinación con la AFP puede diferenciar el C.P.H. del metastásico (409).

13.1.10.-Alfa-1-antitripsina (AAT).-Es una glicoproteína que se sintetiza en el hígado y es secretada a la circulación, donde representa el 90% de las alfa-1-globulinas y sus tasas oscilan entre los 148 y 276 mg/dl (410). Posee un alto poder inhibidor de la tripsina y es responsable del 90% de la actividad antitripsina del suero. Además es una proteína reactante de fase aguda por lo que su tasa en sangre asciende en el curso de inflamaciones, infecciones, tumores, embarazo, etc. La deficiencia en AAT, genéticamente determinada, se relaciona con algunas formas de enfisema panlobulillar (411-413) y enfermedad hepática (414). Puede ser causa de determinados casos de colestasis neonatal y de cirrosis infantiles (415, 416). Aunque inicialmente se pensó que este error genético no originaba cirrosis hepática en el adulto, hoy sabemos que es causa de algunos casos de esta lesión (417-419). En ella se debe pensar cuando en la misma familia existen varios miembros afectados de cirrosis hepática o esta enfermedad se asocia a enfisema no justificable por tabaquismo. Histológicamente es característica la presencia de glóbulos intracitoplasmáticos PAS-positivos, diastasa resistentes, que comprometen preferentemente a los hepatocitos periportales (414, 420). Por microscopía electrónica se comprueba que esos globos se

sitúan dentro del retículo endoplásmico rugoso y que poseen una estructura amorfa o fibrilar y por inmunohistoquímica que se trata de una proteína estrechamente relacionada con la AAT (421).

La asociación de esta deficiencia de AAT con el C.P.H. fue señalada por primera vez por BERG y ERIKSSON en 1.972 (414). Estos autores hallaron 3 casos de C.P.H. entre 13 sujetos con deficiencia de AAT. En un estudio posterior, ERIKSSON y HÄGERSTRAND (422) hallaron en la autopsia esta complicación en otros 6 de 8 pacientes con deficiencia de AAT. Todo ello les indujo a pensar que entre ambas enfermedades existían estrechas relaciones y que esa deficiencia predisponía a la transformación neoplásica. PALMER y WOLFE confirmaron la relación entre los depósitos de granos PAS positivos con el H.P.Ca. (423). Por otro lado, en el 10% de los H.P.Ca se pueden reconocer glóbulos de material PAS positivo (414, 424). La experimentación animal ha mostrado que la inhibición de la actividad tripsínica del plasma limita la tumorigénesis. Se supone que los tumores producen proteasas que destruyen los tejidos circundantes y de esta manera facilitan su expansión. La actividad AAT limitaría ese crecimiento y su deficiencia podría favorecer el desarrollo del cáncer (425, 426). A pesar de estas evidencias, estudios prospectivos diseñados para esclarecer si entre ambas situaciones existe alguna relación, lo han puesto en duda (427, 428).

Nosotros hemos determinado la AAT en 28 pacientes con H.P.Ca y no hallamos que en éstos las tasas de AAT fueran más bajas que en los cirróticos sin cáncer o en los controles. Mientras que en el primer grupo de pacientes la tasa sérica de AAT fue de 328 ± 106 mg/dl, en los cirróticos fue de 288 ± 96 mg/dl y en los controles de 210 ± 25 mg/dl. En ninguno de los pacientes con H.P.Ca hallamos tasas anormalmente bajas de esta glicoproteína. Estos resultados son concordantes con los hallados por VERGALLA et al. (428) en 80 H.P.Ca y 103 controles. Fenotipos de AAT aberrantes (no MM) se hallaron solo en 7 H.P.Ca (8.7%) y en 13 controles (12.6%). Ninguno tenía el fenotipo PiZZ, pero 4 H.P.Ca (5%) y 2 controles (1.9%; $p < 0.05$) eran heterocigotos del gen Z. SPAROS et al. (427) en 39 H.P.Ca encuentran tasas séricas de AAT significativamente superiores a las de los controles. La AAT era especialmente alta en los H.P.Ca HBsAg negativo. De todo ello se puede concluir que la deficiencia de AAT no parece jugar ningún papel en el desarrollo del C.P.H. Es posible que las asociaciones descritas vengan determinadas por el hecho de que esta última figura entre las causas raras de cirrosis hepática.

13.1.11.-Protrombina-gamma-decarboxilada.-Es un precursor de la protrombina inducido en ausencia de vitamina K cuyas tasas en sangre se han hallado elevadas en el 60 al 80% de los H.P.Ca (429-431). Este precursor no estuvo elevado ni en las hepatopatías no tumorales ni en los hígados

metastásicos ni tampoco en los tumores de otros orígenes (430). Su sensibilidad ha sido del 85% y su especificidad del 98%. Nosotros carecemos de experiencia con este marcador, que para incrementar su utilidad diagnóstica ha sido determinado tras la administración de vitamina K (432).

13.1.12.- Otros.- Algunos otros cambios que pueden aparecer en los pacientes con C.P.H. han sido propuestos con finalidad diagnóstica. Entre ellos figuran: la prueba de la inhibición de la adherencia leucocitaria (433), cupremia (434), alfa-L-fucosidasa (435), inhibición de adherencia de monocitos (436), isoenzima V de la 5'-nucleótidofosfodiesterasa (437, 438), antígenos asociados al hepatoma (439-442) y la capacidad fijadora de la vitamina B₁₂ (443), esta última característica del H.P.Ca. fibrolamelar.

13.2.-CAMBIOS ANALITICOS RELACIONADOS CON LA
EXISTENCIA DE UNA CIRROSIS HEPATICA

13.2.1.-INSUFICIENCIA HEPATICA ANALITICA.-

Para valorar analíticamente el grado de insuficiencia hepática, nos basamos en el estado de la bilirrubinemia, de la tasa de albúmina sérica y de la actividad de protrombina. El grado de alteración en cada uno de estos parámetros fue valorado en tres diferentes. A cada uno de ellos le asignamos un número entre 1 y 3 siguiendo el baremo que exponemos en la TABLA XVIII. El grado de insuficiencia hepática analítica es el resultado de la suma de los puntos que le corresponde por cada uno de los tres parámetros señalados. Como muestra la TABLA XIX, el C.P.H. se desarrolló en cirróticos en cualquier grado funcional e incluso en algunos que aún no habían desarrollado una cirrosis hepática. Solo el 50% de los pacientes tenían los grados más avanzados de insuficiencia hepática. Estos resultados son concordantes con lo expuesto previamente cuando decíamos que muchos cirróticos estaban asintomáticos e ignorantes de su enfermedad hasta que el desarrollo del tumor provocaba la aparición de síntomas. El crecimiento tumoral va asociado a un deterioro de la función hepática. esto lo apreciamos mejor cuando valoramos el grado de insuficiencia hepática en pacientes con C.P.H. sin cirrosis hepática asociada. El 20% de éstos tenían grados avanzados de insuficiencia funcional analítica. Por esta razón, el

hallazgo en un paciente con C.P.H. de signos de insuficiencia hepática, no asegura que sea portador de una cirrosis hepática.

13.2.2.-SIGNOS ANALITICOS DE NECROSIS

HEPATOCELULAR

En nuestros pacientes con C.P.H. comprobamos una elevación de la GOT sérica en el 66.2% de los casos, mientras que la de la GPT ocurrió tan solo en el 40.7% de nuestros enfermos. Ello supone que en nuestros pacientes el cociente GOT/GPT está frecuentemente elevado. En el 29.8% de nuestros enfermos con C.P.H. este cociente estaba por encima de 2.5 y ello ocurría incluso en pacientes que no eran alcohólicos.

Este ascenso en el cociente GOT/GPT ya fue observado por KOJIRO (51) y OKUDA (444). KOJIRO (51) halló tasas anormalmente altas de la GOT en el 70% de los casos, mientras que la GPT estaba elevada tan solo en el 30% de los enfermos. BERSOHN, PURVES y GEDDES por su parte, confirmaron el predominio de la GOT sobre la GPT (91). KAWATA et al. (83) hallaron que más de la mitad de sus cirróticos con hepatomas tenían cocientes GOT/GPT superiores a 3; este cociente contrastaba con el hallado en otro grupo de control, cirróticos sin cáncer. En este último, no más del 15% de los pacientes mostraban elevado ese cociente. Coincidentes con todo ello son los resultados aportados por IWAMURA (445) y

por GOMEZ MOLI et al. (328). Estos últimos refieren cómo en el seguimiento evolutivo de los cirróticos que se complican con un C.P.H. se observa un ascenso de ese cociente que coincide con el desarrollo del tumor. Estos autores señalan cómo la observación de ese ascenso en el curso de la cirrosis hepática debe sugerir esta complicación. Dado que cocientes elevados se consideran característicos de la hepatopatía alcohólica, estos ascensos no deben sugerir obligadamente que ello se deba a un abuso etílico.

La razón de este ascenso predominante de la GOT no es bien conocido, sin embargo hay razones para pensar que se trata de un cambio estrechamente ligado a la presencia del tumor. No solo la elevación del cociente GOT/GPT se observa a medida que se desarrolla el tumor (328) sino que también se ha referido su descenso coincidiendo con la regresión de un H.P.Ca. (446). Por otro lado, el examen del contenido enzimático en el tejido tumoral muestra que la cuantía en GOT es muy superior al de la GPT. Ello permite suponer que la alteración enzimática comentada se debe a la liberación de GOT por las células tumorales necrosadas.

13.2.3.-GAMMAGLOBULINA SERICA

Los pacientes con hepatopatías crónicas, en especial con cirrosis hepática, es frecuente que presenten tasas elevadas de gammaglobulinas y en no pocas ocasiones una unión de las beta con las gammaglobulinas. Estos cambios son característicos -aunque no específicos- de estas

enfermedades. Son especialmente sugestivas estas modificaciones si además se asocian con hipoalbuminemia (447). Sobre el comportamiento de estas globulinas en el curso del C.P.H. no existe mucha información. El 63.5% de nuestros pacientes con C.P.H. tenían tasas séricas elevadas de gammaglobulina. Este porcentaje se eleva al 72.7% en el caso de que los pacientes sean portadores de una cirrosis. Si falta la cirrosis, la hipergammaglobulinemia se observa tan solo en el 28.3% de los casos.

El origen de la hipergammaglobulinemia en los cirróticos no está completamente esclarecido. Se ha relacionado con la densidad de los infiltrados inflamatorios intrahepáticos pero no son seguras esas relaciones. Las gammaglobulinas son de las pocas proteínas no sintetizadas por los hepatocitos (448). Aunque pueden reflejar el grado de síntesis en los elementos linfoides hepáticos (448), también sobre su tasa influye la actividad del tejido linfoide extrahepático (449). Este último puede encontrarse hiperestimulado por el paso de sustancias antigénicas a la circulación sistémica a través de las anastómosis porto-sistémicas o por un fallo funcional de las células de Kupffer (447). El ascenso de la gammaglobulinemia en los C.P.H. sin cirrosis pudiera deberse al estímulo del sistema linfoplasmocitario por el propio tumor y sus antígenos.

El comportamiento de las inmunoglobulinas ha sido estudiado por muy pocos autores y sus resultados han sido

discrepantes. IPP et al. (450) lo analizaron en 107 enfermos sudafricanos de raza negra con C.P.H. y hallaron que la tasa de IgG era significativamente superior en los cirróticos con C.P.H. que en los que no tenían C.P.H. De ello concluyeron que la simple presencia del tumor es suficiente para elevar la tasa de IgG. Nosotros hemos estudiado también las inmunoglobulinas en algunos pacientes con C.P.H. pero su número es demasiado reducido y limitado a pacientes con marcada hipergammaglobulinemia por lo que nuestros resultados no podemos tomarlos como representativos.

13.3.-CAMBIOS ANALITICOS DE POSIBLE NATURALEZA PARANEOPLASICA

En este lugar comentaremos una serie de alteraciones bioquímicas que pueden aparecer en el C.P.H., no directamente relacionadas con la patología hepática ni explicables por la existencia de metástasis periféricas. Se trata de síndromes de patogenia discutible, mal conocida, en los que se ha invocado la producción por parte del tumor de productos activos u hormonales o bien la pérdida o sobreproducción de productos celulares normales o, por último, la reacción inmunológica provocada por la presencia del tumor.

Estos síndromes paraneoplásicos, clínicos y analíticos, son sumamente frecuentes en los pacientes tumorales cualquiera que sea su origen, sin embargo, es el

C.P.H. uno de los que más frecuentemente provoca alguno de estos síndromes. En el apartado destinado a la clínica ya hemos hecho referencia a alguno de ellos, aquí nos ocuparemos de las alteraciones bioquímicas que pueden tener esa misma significación paraneoplásica.

13.3.1.-CALCEMIA

De los 241 pacientes en los que se determinó, fue normal en el 31.5% y estuvo descendida en el 68.7% de los casos. La hipocalcemia de estos pacientes probablemente no era originada por el propio tumor sino que era debida a la cirrosis acompañante. En ello intervienen factores diversos, entre los que figura la hipoproteinemia y la mala absorción intestinal. Estudios propios nos mostraron que la absorción intestinal del radiocalcio está disminuida en la cirrosis hepática y que este trastorno se normaliza con la administración del 25-OH-D3.

Tan solo un enfermo (0.4%) presentó hipercalcemia. Se trataba de un paciente con H.P.Ca asociado a cirrosis hepática y sin evidencias clínicas, radiológicas ni isotópicas de metástasis óseas. La calcemia osciló entre los 12.6 y los 13.2 mg/dl, la fosforemia fue de 2.2 mg/dl, la calciuria osciló entre los 520 y los 860 mg/día y la PTH de

Dado que no se pudo realizar autopsia de su cadáver, no fue posible conocer el estado de las paratiroides.

Existen muchas causas de hipercalcemia, entre las que destacan el hiperparatiroidismo por adenoma paratiroideo, la hipervitaminosis D, la sarcoidosis, el síndrome de Burnett (por leche y alcalinos), el hipertiroidismo y tumores. Cuando en un enfermo tumoral se observa hipercalcemia han de considerarse al menos tres posibles causas: a) metástasis óseas, b) adenoma paratiroideo y c) síndrome paraneoplásico (451, 452). La decalcificación ósea metastásica representa más del 50% de las hipercalcemias y el hiperparatiroidismo más del 20%. Las hipercalcemias paraneoplásicas suponen aproximadamente el 15% de todas las que aparecen en enfermos con cáncer. Entre todos los tumores, son los broncopulmonares y el hipernefoma los que figuran a la cabeza de los posibles responsables de las hipercalcemias paraneoplásicas. El C.P.H. también figura entre los tumores responsables de este síndrome. En Sudafrica se ha mencionado la existencia de hipercalcemia en el 12% de los pacientes con C.P.H. pero en ese estudio no se menciona si existían o no metástasis óseas (453).

Este síndrome ha sido atribuido a la producción por las células tumorales de un factor igual o parecido a la hormona paratiroidea (454, 455). Prueba de ello es que cuando estos tumores son extirpados, la calcemia puede normalizarse (456). A pesar de ello este mecanismo ha sido puesto en duda (454) pues tan solo en un 50% de los casos se ha podido reconocer la presencia en sangre de una sustancia

inmunológicamente similar o idéntica a esa hormona. La determinación del AMPc urinario aporta también resultados muy variables de unos estudios a otros (457). En los casos en que no se han podido detectar tasas elevadas de la hormona, se han sugerido dos interpretaciones alternativas: a) que la célula tumoral, desdiferenciada, no produzca una hormona idéntica -estructural e inmunológicamente- a la paratiroidea sino otra modificada que conserva la función pero no su reactividad inmunológica; b) que el efecto hipercalcémico sea dependiente de alguna otra sustancia. En este sentido, la Prostaglandina E₂ sería un buen candidato (458). Esta es capaz de movilizar el calcio óseo y en algunos casos la hipercalcemia se ha podido controlar mediante indometacina (456).

13.3.2.-HIPOGLUCEMIA

En 1929 NADLER y WOLFER (459) por un lado y ELLIOT (460) por otro, describieron un síndrome hipoglucémico grave en pacientes con C.P.H. Desde entonces hasta la actualidad han sido muchos los casos referidos con esta asociación que, en honor de esos autores, se les conoce con su nombre. Este síndrome probablemente no sea excesivamente raro (461-463). LIDDLE y BALL lo han detectado en el 27% de los pacientes (464), MC FADZEAN y YEUNG en el 26% (461) y otros lo refieren tan solo en el 2%. Nosotros hallamos hipoglucemias por debajo de los 0.8 gr/l en el 4% de los pacientes pero tan solo en una ocasión esa tasa fue

inferior a los 0.3 gr/l y se acompañó del síndrome clínico de hipoglucemia. En otro paciente la glucemia descendió por debajo de los 0.5 gr/l, si bien en este caso se trató de un hallazgo de laboratorio.

Los mecanismos generales por los que puede aparecer hipoglucemia en los tumores, y en concreto en el C.P.H., no son bien conocidos si bien se han sugerido tres principales: a) producción de sustancias con actividad insulínica (465-466): péptidos S, de 70 y 60 aminoácidos y la glicoproteína p de 90.000 d. de peso molecular; b) consumo de glucosa por el tumor (465) y c) inhibición de la neoglucogénesis y/o glucogenolisis.

Inicialmente se pensó que la hipoglucemia paraneoplásica se debía a la producción por el tumor de insulina, la verdad es que las tasas de insulina sérica son siempre normales en estos tumores (467). Por el contrario, sí se ha podido comprobar con frecuencia la presencia de sustancias con actividad análoga a la insulina, no neutralizables con los anticuerpos antiinsulina. Las sustancias de esta naturaleza detectadas son diversas y han recibido los nombres de péptido-S, glicoproteína-p y somatomedinas A y C (465, 466). La más frecuente es el péptido-S que se descubre en el 40% de los casos.

El gran consumo de glucosa originado por el rápido crecimiento del tumor, es otro mecanismo de la hipoglucemia tumoral (465). La intensa síntesis proteica requerida por el

crecimiento del tumor exige un aporte energético que es proporcionado por la combustión de la glucosa. A favor de esta explicación aboga el que la diferencia arterio-venosa de glucosa está muy aumentada y los aumentos del ácido láctico y el descenso de ATP que se pueden apreciar en los cultivos de tejido tumoral (468).

Por último, las células tumorales pueden ser portadoras de un defecto enzimático que las incapacita para liberar la glucosa que han almacenado en forma de glucógeno. A favor de esta hipótesis se expresan MC FADZEAN y YEUNG (461) cuando hallan que la actividad glucosa-6-fosfatasa y la fosforilasa eran nulas en tumores que acumulaban gran cantidad de glucógeno. Otros autores han encontrado bajas actividades de enzimas relacionadas con la neoglucogénesis (469) e incluso inhibición de la lipólisis y gluconeogénesis hepática por liberación de L-triptófano (470).

Es posible que la hipoglucemia se origine por una combinación de mecanismos o que en no todos los tumores el mecanismo en función sea similar. En este sentido tiene interés la diferenciación que MC FADZEAN y YEUNG (461) hacen de los tumores. Hay unos de crecimiento muy rápido, muy indiferenciados y caquectizantes. En ellos la hipoglucemia es terminal y el mecanismo dominante sería por hiperconsumo de glucemia. Otros tumores están más diferenciados, crecen más lentamente, son más pequeños y el estado general de los pacientes se conserva mejor. Los episodios hipoglucémicos

preceden a la muerte a veces en varios meses y la glucemia puede ser difícil de controlar aún con aportes de glucosa muy altos. En estos casos, la hipoglucemia se produciría por un defecto enzimático en la célula tumoral.

Ante una hipoglucemia que suponemos tumoral, además del adenoma pancreático, han de considerarse las provocadas por tumores mesenquimales, hemangiopericitomas (471) (síndrome de Doege-Potter), suprarrenales (síndrome de Anderson), pseudomixoma (síndrome de Rosenfeld) y C.P.H. (síndrome de Nadler-Wolfer-Elliott) (459, 460), entre otros.

13.3.3.-ERITROCITOSIS

Un aumento del número de hematíes en sangre puede observarse en múltiples situaciones que cursan con hipoxia tisular o como consecuencia de un estímulo medular o, finalmente, por hiperactividad medular autónoma (policitemia vera). El número de situaciones que, por uno u otro de esos mecanismos, pueden cursar con eritrocitosis, es elevado y entre ellas figura también el C.P.H. Se manifiesta como poliglobulia no asociada a pancitosis o esplenomegalia en ausencia de enfermedad hipoxémica. Las causas más frecuentes son el carcinoma renal, el hemangioblastoma cerebeloso, los adenomas y quistes renales y el fibroma uterino, además de una larga relación entre las que figura el H.P.Ca (C-9). Mientras que el hemangioblastoma se acompaña de eritrocitosis en el 20%, el hipernefoma lo hace en el 1.3 al

4.4% y el C.P.H. en solo casos aislados. MC FADZEAN et al. (461) fueron los primeros en referir esta asociación y SANTER et al. (473) describieron otro caso asociado además a hiperlipemia. Desde entonces se han publicado unos 100 casos bien documentados. De ellos el 95% eran al mismo tiempo cirróticos. Su frecuencia en el C.P.H. varía, según las publicaciones, entre el 0 y el 17% (313, 474) pero nosotros no lo hemos observado en ningún caso. El único caso con poliglobulia que hallamos, tenía metástasis pulmonares e hipoxemia.

El valor de la poliglobulia como signo paraneoplásico ha sido señalado por BROWSTEIN y BILLARD, el cual apunta que este hallazgo en un cirrótico debe sugerir que se está desarrollando un C.P.H. (475). No obstante, como hemos visto, se trata de una sospecha que rara vez se presenta. La exclusión de una eritrocitosis en un cirrótico a partir del valor hematocrito requiere cierta cautela puesto que en ellos puede existir y estar oculta por la hemodilución.

Los mecanismos por los que se supone que se produce la eritrocitosis en estos enfermos son confusos pero se han sugerido tres diferentes: a) Producción tumoral de una sustancia eritropoyetina similar a la renal. Tasas séricas elevadas de esta hormona han sido detectadas en el 23% de los pacientes con H.P.Ca, aun cuando las tasas de hemoglobina sérica fueran normales (474). También se puede sugerir que lo que libera el tumor es una sustancia proteica que sirve de

sustrato al factor eritropoyético renal. GORDON et al. (476) consiguieron demostrar en el tejido tumoral un aumento de la actividad eritropoyética cuando se le incubaba con suero de un normal. Ello no ocurría cuando lo que se incubaba era tejido normal. También se ha aventurado que la síntesis de prostaglandinas por el tumor, estimularía la de eritropoyetina (477); b) catabolismo enlentecido de la eritropoyetina, en virtud de una inactivación menos eficaz (476) por el tejido tumoral; c) síntesis de eritropoyetina secundaria a la invasión tumoral hepática o a metástasis renales. El parénquima hepático indemne tendría comprometido el riego sanguíneo y en respuesta a la hipoxemia local se produciría el estímulo de la producción de eritropoyetina o de algún precursor (477).

13.3.4.-HIPERLIPEMIA

Entre los síndromes bioquímicos paraneoplásicos descritos en asociación con el C.P.H. figura el hiperlipémico, bien en forma de simple y aislada hipercolesterolemia, bien en asociación a hipertrigliceridemia. En la serie de pacientes con C.P.H. que comentamos, hallamos 19 pacientes (7.9%) con tasas de colesterol sérico superiores a los 300 mg/dl e hipertrigliceridemia superior a los 150 mg/dl en el 11.6% de los pacientes. De ellos, un paciente era portador de una hipercolesterolemia marcada, de 700 mg/dl e hipertrigliceridemia de 560 mg/dl, otros dos de

hipercolesterolemia entre 600 y 780 mg/dl; y, por último, otro más de hipercolesterolemia de 630 mg/dl e hipertrigliceridemia de 840 mg/dl.

La frecuencia de la hipercolesterolemia en el C.P.H. oscila entre el 10 y el 30% (478). Esta asociación fue mencionada por primera vez por ALPERT et al. (478) y la tasó en el 32% de sus enfermos. OKAZAKI et al. (479) detectan hipercolesterolemias mayores de 400 mg/dl en el 14% de sus pacientes y entre los 250 y los 349 mg/dl en otro 32%. De los 132 C.P.H. referidos por GOLDBERG et al. (480), el 11% presentaban hipercolesterolemia.

La interpretación de esos cambios lipídicos como paraneoplásicos requiere cierta cautela. La prueba más concluyente sobre su carácter, es su desaparición tras la extirpación del tumor. Esta prueba es difícil de conseguir ya que rara vez se realiza una hepatectomía en estos enfermos. En cualquier caso, es necesario excluir que la hiperlipemia sea secundaria a ictericia colostásica, a diabetes mellitus, a pancreatitis, etilismo, a la dieta o bien que el trastorno tenga un carácter familiar. Al analizar estos factores en nuestros pacientes con hipercolesterolemia, hallamos que uno de ellos era portador de una marcada colestasis, lo cual hace poner en duda el carácter paraneoplásico de la hiperlipemia en ese caso. En el paciente con hipertrigliceridemia superior a 800 mg/dl no encontramos ninguna circunstancia, excepto el propio tumor, que pudiera justificar esta alteración.

HANAWA et al. (481) mantienen que existe cierta correlación entre el tamaño del tumor y la concentración sérica del colesterol pero no se sabe si existe o no alguna relación entre la malignidad y el grado de alteración lipídica (482).

La causa más invocada como responsable de la hipercolesterolemia es la pérdida del control sobre la síntesis hepática de colesterol. En condiciones normales, esta síntesis se adapta a la ingesta alimentaria. La HMG-Co A reductasa pierde su actividad a medida que la tasa sérica de colesterol asciende. Se ha sugerido que en la célula tumoral ese control desaparece y la actividad enzimática persiste, aún cuando la tasa sérica del lípido sea alta. GOLDBERG et al. (480) pudieron demostrar la pérdida de esa regulación en dos pacientes con C.P.H. e hipercolesterolemia. No obstante, este hallazgo no ha sido confirmado por otros (483, 484). Otros mecanismos invocados para explicar la hipercolesterolemia incluyen: a) la pérdida de receptores para quilomicrones en las células tumorales (485, 486); b) la síntesis de lipoproteínas anormales por los hepatocitos tumorales (473) y c) desvío del metabolismo de la glucosa hacia la lipogénesis en los casos asociados a hipoglucemia (487).

13.3.5.-GAMMAPATIA MONOCLONAL

Esta asociación ha sido referida en diferentes ocasiones (488, 489) y nosotros la encontramos en

2 pacientes. Se ha sugerido que este incremento monoclonal de las gammaglobulinas tiene su origen en una reacción plasmática peritumoral, quizá frente a un antígeno tumoral aún desconocido (488). Se ha sugerido que la baja prevalencia de estas gammopatías en los cirróticos se debe a la reducida supervivencia de los pacientes ya que para el desarrollo de aquella se requerirían unos 30 o 35 años.

13.3.6.-PORFIRIA CUTANEA TARDA

La asociación de este trastorno metabólico con el C.P.H. es un hecho bien conocido (210) que ya hemos comentado en otro lugar. Entre nuestros 253 C.P.H. lo hemos hallado en 7 pacientes (2.8%). De ellos solo en uno era conocida la existencia de la porfiria y en todos se llegó al diagnóstico de ésta mediante el hallazgo de la típica fluorescencia roja en el tejido hepático bajo la luz ultravioleta. En 4 de ellos comprobamos la existencia de depósitos hepáticos de Uro y Heptaporfirinas muy elevados y en todos ellos una porfirinuria anormalmente alta a costa principalmente de la Uro, Hepta y Coproporfirinas.

A pesar de que en 6 de nuestros 7 pacientes con C.P.H. y P.C.T. el diagnóstico de ambas condiciones se hizo simultáneamente, no podemos asegurar que la metabolicopatía sea secundaria al tumor. Aunque demostramos que las porfirinas hepáticas estaban elevadas, ello, en general, se refería a las del tejido no tumoral. Tan solo en un paciente

determinamos las porfirinas en ambos tejidos y pudimos comprobar que aquellas estaban acumuladas preferentemente en el tumor y por ello que éste puede ser el origen de la porfiria. Algún caso similar al nuestro ha sido publicado por otros. TIO et al. (206) hallaron un paciente con P.C.T. cuya sintomatología remitió tras la extirpación del tumor. El estudio de las porfirinas tisulares mostró que éstas correspondían a la Uro, Copro y Proto (3:1:2) y no a lo que se puede esperar en la P.C.T. También THOMPSON et al. (490) encontraron un patrón de porfirinas tisulares que no corresponde al de la P.C.T. Ello sugiere que el defecto enzimático existente en esos tumores no radica en la Uroporfirinógeno-decarboxilasa. En nuestro caso, el patrón de porfirinas hallado en el tejido tumoral es el propio de la P.C.T. y por ello sugerente de un defecto en la enzima mencionada. Esta asociación ha sido comentada ya en otros lugares.

14.-UTILIDAD DE LA GAMMAGRAFIA HEPATICA

Es un método que durante muchos años ha ocupado un lugar primordial en el diagnóstico morfológico del hígado, sin embargo, en los últimos años está siendo desplazado por otras técnicas mucho más sensibles y específicas e igualmente inocuas y sencillas. Para reconocer la morfología del órgano se han empleado isótopos muy variados. Algunos son captados por el sistema monocítico-macrofágico del hígado (^{198}Au -

coloidal, ^{99m}Tc -sulfocoloidal, ^{113m}In -hidroxicoloidal, ^{131}I -Bromosulfotaleína) y otros preferentemente por las células tumorales (^{75}Se -seleniometionina, ^{57}Co -Bleomicina, ^{75}Se -Selenito, ^{67}Ga -citrato, anticuerpos monoclonales específicos). En la actualidad el más utilizado de forma rutinaria es el ^{99m}Tc sulfocoloidal. Este radiofármaco proporciona imágenes tan nítidas como el Au coloidal pero con la ventaja sobre éste de que su vida media es más breve, lo que supone una menor exposición del paciente a la radiación. El citrato de ^{67}Ga se ha empleado con éxito para reconocer las lesiones hepáticas tumorales, debido a la afinidad que tienen estas células por este isótopo. Aventura a otros (^{75}Se -selenite) por su breve vida biológica. Los pacientes incluidos en este estudio han sido explorados exclusivamente con ^{99m}Tc sulfocoloidal.

En 123 de nuestros pacientes se realizó una gammagrafía hepática estática. En el 52.8% de los casos se detectaron con claridad áreas frías y en otro 14.6% zonas hipocaptadoras sospechosas. En general consistían en grandes reas que amputaban una gran zona del hígado (73.8%) y menos frecuentemente pequeñas zonas hipocaptadoras únicas (6.1%) o múltiples (20%).

Nuestros resultados son algo menos favorables que los referidos por otros autores. SAUER y MULLER consiguen detectar zonas sospechosas en el 72% de sus pacientes (491), PEREZ JIMENEZ et al. (68) en el 76% y KAWATA et al. (83) en

el 90% de los suyos. La razón de estas diferencias la desconocemos pero es posible que en ello participe la frecuencia con que en nuestro medio se asocia una cirrosis hepática. Se acepta que cuando las lesiones focales asientan sobre una cirrosis, su reconocimiento en forma de área fría es difícil. En algunas de las series mencionadas la prevalencia de la cirrosis fue mucho más baja que en la nuestra. En ésta comprobamos que no se pudieron identificar reas frías hasta en el 36.4% de los pacientes con cirrosis y C.P.H. Por el contrario, esto ocurrió solo en el 6.3% de los que carecían de cirrosis. La irregularidad de la distribución del radiofármaco, la captación esplénica y ósea y la deformidad de la silueta hepática son factores que dificultan el reconocimiento de las lesiones focales.

El diseño de nuestro estudio no nos permite conocer la especificidad de la imagen "área fría" por el C.P.H., sin embargo los estudios de otros (491) indican que este tipo de tumor se diagnostica sin existir en el 16% de los casos. No obstante, los resultados aportados por otros son bastante discrepantes entre sí (492-494). Imágenes similares, hipocaptadoras, pueden hallarse en otras enfermedades focales, benignas y malignas, así como también cuando existen reas de hipoperfusión o zonas hepáticas muy lesionales hipofuncionantes o fibrosas. Todo ello explica que la especificidad del hallazgo de una "zona fría" sea baja.

Con el fin de incrementar la especificidad de la

gammagrafía se ha empleado el citrato de Ga^{67} . Este radiofármaco es captado específicamente por las células hepatocelulares tumorales, por lo que áreas frías en la gammagrafía con ^{99m}Tc originados por un H.P.Ca desaparecen con este isótopo. Aunque se ha propuesto con el fin de reconocer este tumor, su especificidad no es total pues la misma desaparición de las áreas frías se observa en los linfomas, melanomas, carcinomas broncogénicos y en los osteosarcomas (495-498). Se supone que el Ga se une a la transferrina y que es el complejo Ga-transferrina el que es captado por las células hepáticas. En la mayoría de las series publicadas del 90 al 100% de los H.P.Ca captan el Ga y en los casos que ello no ocurre, probablemente se debe a necrosis intratumoral (497, 498). El Ga es útil y puede detectar también metástasis extrahepáticas.

LEE et al. (499) han utilizado la gammagrafía con ^{99m}Tc en combinación con la lograda con citrato de Ga^{67} y la gammagrafía vascular hepática con hematíes- ^{99m}Tc , logrando demostrar el H.P.Ca en todos los casos, con un solo falso positivo. BARAJAS et al. (500) con las dos primeras técnicas combinadas reconocieron el H.P.Ca en el 96% de los casos asociados a cirrosis. La especificidad del hallazgo fue del 92.6%.

La sensibilidad y especificidad de la gammagrafía se ha intentado mejorar por medios diferentes, uno de ellos es mediante la angiografía gammagráfica con hematíes- ^{99m}Tc . Esta

no aporta la riqueza de detalles de la angiografía de contraste, sin embargo, la información obtenida de ella es suficiente para el diagnóstico del H.P.Ca. Se trata de un método no invasivo que requiere tan solo la inyección del radioisótopo por vía intravenosa. El H.P.Ca es el único tumor que origina siempre un aumento del flujo arterial hepático por lo que esta técnica es de gran ayuda para su detección (499). Los abscesos hepáticos y algunas metástasis también poseen un gran flujo sistémico, sin embargo, la gammagrafía vascular en general es negativa. Lo mismo ocurre con los quistes hidatídicos y cirrosis sin tumor.

En 31 de nuestros pacientes realizamos gammagrafía hepática dinámica obteniendo imágenes a intervalos de 2 segundos durante 60 segundos. En el 87.1% de esos pacientes pudimos comprobar que una zona del hígado, la tumoral, se visualizaba 2 a 4 segundos después de que lo hiciera la aorta y que esa imagen se mantenía durante la fase venosa. Este patrón angiogammagráfico se considera característico del H.P.Ca.

En las últimas décadas se han utilizado los anticuerpos producidos en animales inmunizados frente a determinados antígenos tumorales humanos para detectar la localización de tumores. Con ese fin los anticuerpos así generados se marcan con radioisótopos que nos ofrecerán la imagen de las áreas con células tumorales. Para que estos métodos sean específicos del tumor que se desea detectar es

necesario que los anticuerpos marcados posean a su vez especificidad por ese tumor concreto. Esta especificidad no existe cuando se emplean anticuerpos policlonales. Esta fue la causa del fracaso de los intentos de detectar los tumores hepáticos mediante anticuerpos policlonales frente a la alfa-fetoproteína (501-503). El desarrollo de las tecnologías de producción de anticuerpos monoclonales ha abierto expectativas esperanzadoras en el diagnóstico y tratamiento de los tumores humanos. Con estas técnicas se pueden lograr anticuerpos específicos frente a antígenos específicos tumorales. De esta forma ya contamos con informes sobre su empleo en tumores diversos (colon (504), mama (505), melanoma (506), ovario (507)) incluido el H.P.Ca (508).

Recientemente, MARKHAM et al. (508) han aislado un anticuerpo monoclonal tras inmunizar a ratas con tejido fresco de carcinoma colorectal. Este anticuerpo se fija a una proteína de unos 30.000 daltons presente en la superficie de las células hepáticas y colónicas normales así como también en las del H.P.Ca. En éstas se encuentra en concentraciones diez veces superiores a las normales. Tras marcar este anticuerpo monoclonal con I^{131} , estos autores pudieron localizar H.P.Ca humanos trasplantados a ratones inmunosuprimidos. De la misma forma estos autores fueron capaces de detectar con nitidez H.P.Ca en 8 de 9 pacientes sin cirrosis con este tipo de tumor. Sin embargo fracasaron al intentar detectarlo en pacientes en los que el tumor

asentaba sobre una cirrosis hepática. El fracaso se debía a que el antígeno elegido no es específico de las células tumorales sino que se halla presente en las células normales y en especial en las que se encuentran en fase de regeneración. Aunque los resultados no han sido todo lo positivos que hubiera sido de desear, estos estudios sirven para mostrar nuevos caminos en el diagnóstico y tratamiento del H.P.Ca. En efecto, la preparación de anticuerpos específicos tumorales nos servirán para revelar selectivamente nódulos formados por células hepatocarcinomasas. Su fijación a isótopos, a toxinas o a drogas quimioterápicas nos hará posible realizar una destrucción específica de esas células tumorales. Considerando que el VHB se encuentra integrado en el núcleo de determinadas células hepáticas, la utilización de anticuerpos frente a antígenos virales (productos del gen X, por ejemplo) haría posible la destrucción selectiva de las células infectadas o con integración del DNA-VHB.

15.-ULTRASONOGRAFIA (FIGURAS 9A Y 9B)

Fue realizada en solo 76 pacientes debido a que es una técnica que fue introducida en nuestro centro en 1.982. El rendimiento diagnóstico de lesión hepática focal ha sido alta (81.6%) pero el de C.P.H. fue bajo. Tan solo aportó un

diagnóstico correcto de C.P.H. en 50 enfermos (65.8%). Este rendimiento contrasta con el obtenido por otros muchos. KUDO et al. (509) logró detectar el tumor hasta en el 94% de los casos; COTTONE et al. refieren una sensibilidad del ultrasonido del 90% y una especificidad del 93% (510). SHINAGAWA et al. (511) para tumores menores de 3 cm. de diámetro los detectan en el 92.2% de los casos. MARINGHINI et al. (512) en H.P.Ca con AFP negativa hallaron que la sensibilidad de esta técnica fue del 95.8% y su especificidad del 86%; estos mismos índices en tumores menores de 5 cm. fueron en la experiencia de TANAKA et al. (513) de 95% y 98.7% en cuanto a la detección de un tumor hepático y del 59 y 99.9%, respectivamente para su identificación como H.P.Ca. En contraste con este alto rendimiento diagnóstico, que en general supera al de la gammagrafía hepática, al de la tomografía axial computadorizada e iguala a la arteriografía del tronco celiaco, está la experiencia de TAKASHIMA et al. (514) quienes logran detectar solo el 50% de los tumores menores de 5 cm. En estos mismos casos ellos han logrado detectar mediante arteriografía el 94% de los casos.

Las causas del bajo rendimiento de esta técnica en nuestro medio, a pesar de que en la mayoría de las ocasiones se trataba de tumores avanzados, son probablemente variadas, pero es posible que en parte se deba a que hemos incluido todos los pacientes sometidos a estudio, incluso los que lo fueron cuando la experiencia aún no era grande y los

ecógrafos no habían alcanzado la calidad actual.

Los cambios ecográficos que se pueden detectar en el H.P.Ca son variables pues tanto se descubren imágenes hipoecogénicas como isoecogénicas o hiperecogénicas. El que origine una u otra imagen depende de la estructura del tumor. Cuando éste está formado por hepatocitos sin necrosis, la imagen que origina es la hipoecogénica pero cuando lo están por células hepáticas necrosadas, contienen fibrosis, hemorragias, grasa o dilatación sinusoidal, se hacen más ecogénicas (515-518). SHEU et al. (515) pudieron comprobar cómo la imagen ecográfica originada por los H.P.Ca. está en relación con el tamaño del tumor y cómo esa imagen cambia a medida que los tumores crecen. Los tumores pequeños, menores de 2 cms. son siempre hipoecogénicos (519-521). Ello es explicable por estar formados exclusivamente por hepatocitos. A medida que crecen se enriquecen en vasos a la vez que se desarrollan áreas de necrosis. Por ello adquieren una estructura isoecogénica. En estos estadios iniciales suelen estar rodeados por un halo de ecos débiles que simula una cápsula pero que en realidad está originada por el colapso del parénquima hepático circundante (514, 516, 522, 523). Más adelante el tejido tumoral rebasa ese halo y en su crecimiento desarrolla necrosis, hemorragias o bien engloba estructuras fibrosas. Estos cambios justifican la adquisición del carácter hiperecogénico que tienen estos H.P.Ca. avanzados (510, 511, 521, 524).

Esta variabilidad en el caracter ecogénico de los H.P.Ca. tiene implicaciones diagnósticas pues ante una imagen hipocogénica se impone la realización de una punción aspirativa para estudio citológico (525), mientras que ante una hiperecogénica la pauta a seguir es diferente. En estos casos se impone su diferenciación de los hemangiomas (526), por lo que se debe recurrir a la gammagrafía con hematíes marcados o a la tomografía axial computadorizada con estudio dinámico vascular. Si ninguno de estos estudios es concluyente, se debe recurrir a la punción aspirativa de la lesión.

La utilidad de la punción de las lesiones focales con aguja fina ha sido evaluada por numerosos grupos de autores y todos ellos confirman su elevada sensibilidad. De nuestros 76 pacientes explorados solo en 19 casos se practicó. Aunque se trata de un número de casos muy limitado para extraer conclusiones definitivas, sí podemos reconocer que confirmó el diagnóstico en 17 (89.5%). La causa de que no dispongamos de más estudios de esta naturaleza es que en muchos de los pacientes en quienes se detectó la lesión ultrasonográfica se realizó a continuación una laparoscopia y con ella una biopsia hepática. La utilidad de la punción aspirativa de las lesiones ha sido valorada por RONIERI et al. (527) que obtienen confirmación diagnóstica en el 73% de los casos y por SCHWERK et al. (528) que detectan malignidad en el 94.6% de los enfermos, un valor predictivo para resultados

positivos del 98% y para resultados negativos del 84%. Por ultimo TANAKA et al. (529) obtienen resultados diagnósticos en los 6 tumores menores de 2 cms. puncionados.

La sensibilidad de la ultrasonografía en manos expertas es tan alta que permite detectar los tumores en las fases asintomáticas, cuando aún tienen un tamaño muy reducido y no han producido invasiones vasculares ni metástasis. Son estadíos en los que su extirpación radical, preferentemente mediante trasplante hepático, puede ir seguida de la curación de la enfermedad. Considerando la rapidez de crecimiento de estos tumores, se aconseja realizar rutinariamente ultrasonografías cada 4 a 6 meses en pacientes con riesgo de H.P.Ca. con el fin de detectarlos lo más pronto posible.

Puesto que el H.P.Ca se asocia en casi todos los casos con cirrosis hepática, la ecografía suele revelar signos relacionados con esta hepatopatía. Aunque en la cirrosis se pueden descubrir diferentes imágenes dependiendo del grado evolutivo de la enfermedad, en la fase en que suele desarrollar el tumor lo habitual es que se detecten cambios difusos en la ecogenicidad del hígado. Se observan ecos aumentados con atenuación posterior que son debidos a la fibrosis, a la vez que nodularidad de la superficie hepática, atrofia o hepatomegalia, esplenomegalia, dilatación de los vasos esplenoportales, ascitis, etc. (530-532). Junto a esta información, la ultrasonografía puede detectar la invasión venosa (533), cava e incluso auricular (534) por el tumor.

En 6 de los 76 pacientes explorados ecográficamente, el tumor hallado correspondía a un Colangiocarcinoma (7.9%). En 4 de ellos (57.1%) se detectaron áreas hipoeogénicas que en un caso se interpretaron como C.P.H., en 2 como metástasis y en otra no se definió su naturaleza. En el 33.3% de los pacientes la exploración fue normal. Sobre este tipo de tumor existe menos experiencia y escasas publicaciones. Se describe como una masa focal o múltiples nódulos y eventualmente como tumor difuso infiltrante (535). Sonográficamente es indistinguible del H.P.Ca. y como éste tiende también a afectar a los vasos hepáticos.

16.-TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADORIZADA (FIGURAS 10 Y 11)

Esta exploración ha sido realizada en muy pocos pacientes y solo con el fin de hallar algún dato que permitiera filiar adecuadamente las lesiones hepáticas descubiertas por otros medios. El rendimiento diagnóstico de esta exploración para el C.P.H. fue en nuestro medio bastante deficiente. De los 25 pacientes en quienes se practicó tan solo en 13 (52%) fue diagnóstico de C.P.H. No obstante, su sensibilidad para detectar lesiones hepáticas focales fue del 76%. En el 24% restante, o bien no se detectaron lesiones focales o su presencia era dudosa.

Las lesiones hepáticas provocadas por el C.P.H. suelen originar áreas más radiolúcidas, aunque de densidad no

uniforme, en los cortes de la CT lo cual no se diferencia en nada de lo que pueden provocar otros tumores sólidos. Dado que son tumores intensamente vascularizados, la administración de contraste yodado intravascular (angio CT) se sigue de un marcado refuerzo no uniforme de la imagen tumoral que es bastante característico (536-538). En un 25% de los casos se reconocen lesiones no vistas con el CT simple. El uso del lipiodol (539) como medio de contraste ha mostrado su utilidad. La exploración radiológica se realiza 7 días más tarde de la inyección del contraste aceitoso (540-543) con lo que se comprueba la lesión o lesiones tumoral/es bien delimitadas del parénquima adyacente por retener el lipiodol. De esta forma lesiones pequeñas, de tan solo 3 mm., pueden ser detectadas. Ninguno de los pacientes incluidos en la presente serie ha sido sometido a exploración con este contraste, sin embargo, tras haber cerrado la entrada de nuevos pacientes con C.P.H. a este estudio, hemos realizado esta exploración en los nuevos enfermos y confirmado la utilidad de las imágenes obtenidas (FIGURA).

La utilidad diagnóstica de esta exploración, incluso en los casos de tumores de pequeño tamaño es, según la literatura médica, bastante alta. LA HERGE et al. (544) asigna una sensibilidad del 96%, INAMOTO et al. (545) del 81% para los tumores menores de 5 cms. y del 70% para los menores de 2 cms., ITO et al. (546) del 96% y KUDO et al. (509) del 84%. Resultados parecidos a los nuestros (sensibilidad del

52%), aunque en tumores de menor tamaño, han sido referidos por TAKASHIMA et al. (56%) (514).

Como en el caso de la US, el CT puede ser utilizado para dirigir la aguja de citología y obtener muestras para su estudio citológico. De nuestros 25 pacientes solo en uno se realizó y dio resultados positivos.

17.-RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (RMN)

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear se ha venido utilizando durante los últimos 30 años en el análisis químico, sin embargo su empleo en el diagnóstico radiológico es muy reciente. El sistema de RMN origina una imagen de la morfología de los órganos expuestos a un campo magnético estático. La imagen resultante es básicamente un mapa de densidades de protones del agua y de lípidos. Las imágenes representan cortes de los órganos, al igual que los del CT, pero son más nítidas e informan sobre detalles internos tales como cápsulas, tabiques, metástasis y trombosis vasculares. Aunque esta técnica se encuentra en sus inicios de desarrollo, se vislumbran ya importantes avances. La RMN ofrece la oportunidad de estudiar las vías metabólicas y otros fenómenos celulares y ha progresado en campos que hasta ahora solo podían ser analizados mediante la perfusión del hígado aislado. Con el empleo del ^{13}C y ^{31}P podrán ser

caracterizados múltiples vías metabólicas, flujos, pH, estados Redox, etc. (547).

Nosotros no poseemos experiencia en este campo pero contamos con algunas evaluaciones de su utilidad. ITOH et al. (548) exploraron 60 pacientes con C.P.H. y detectaron la masa tumoral en 58 de ellos. Mientras el hígado normal aparece como una estructura homogénea de moderada intensidad, los tumores aparecen como masas de intensidad aumentada. Los tiempos T_1 y T_2 están prolongados, si bien es variable según el tipo tumoral. No hay un tiempo T_1 o T_2 que sea específico para el H.P.Ca.

18.-DIAGNOSTICO LAPAROSCOPICO (FIGURAS 12, 13 Y 14)

Antes de la introducción de las técnicas llamadas de "diagnóstico por imagen", la exploración laparoscópica ocupaba un lugar prioritario como medio diagnóstico de las hepatopatías y en especial de las focales. Se trata de una técnica endoscópica de fácil realización que permite explorar y visualizar directamente diversas vísceras de la cavidad peritoneal, sin que ello origine grandes molestias o graves complicaciones (31). La mortalidad ligada a la laparoscopia es mínima y en general consecuencia de la biopsia que puede ser tomada bajo su control visual. BRUHL, en 1.966, entre 63.849 laparoscopias con o sin biopsia halló una mortalidad del 0.029% y LOOK en 1.974 entre 21.387 exploraciones la

cifró en el 0.014% (549, 550).

El hígado es un órgano visible por laparoscopia en casi todos los casos. A pesar de que una gran parte de su superficie es accesible a la visualización directa, hay áreas ocultas a la inspección, lo cual tiene una gran trascendencia cuando de lo que se trata es de detectar lesiones focales. La cara posterior y la cara inferior figuran entre esas áreas ciegas. El empleo de tactadores metálicos que nos permitan levantar el borde del hígado o deprimir la cara superior del órgano y la disponibilidad de mesas de exploración con posibilidad de bascular reducen considerablemente la extensión de las zonas ocultas (31). En cualquier caso, las masas localizadas en el espesor del parénquima no pueden ser visualizadas directamente por esta endoscopia.

Nosotros hemos usado rutinariamente esta técnica en la evaluación de los enfermos con patología hepática y por ello son muchos los pacientes con C.P.H. en quienes se empleó. De los 253 C.P.H. incluidos en este estudio, 146 fueron sometidos a laparoscopia (57.7%). En 7 de ellos la exploración fue muy incompleta, insuficiente para el diagnóstico (4.8%), por la presencia de ascitis o de adherencias. En otros 3, la exploración se realizó varios años antes de que se diagnosticara el C.P.H. por otros medios. En 127 de los 136 pacientes restantes (93.4%) la laparoscopia descubrió lesiones focales que fueron interpretadas como tumorales (TABLA XXVI). En los otros 9

casos (6.6%) la exploración no descubrió masas tumorales aunque frecuentemente sí otros cambios que pudieran sugerir la presencia de masas intrahepáticas. Este es el caso del hallazgo de áreas hepáticas con retículo vinoso, o de un hígado congestivo, o de cordones o zonas blanquecinas. En 3 casos no se descubrió ninguna lesión y en otros 2 la inspección del hígado fue muy insuficiente.

Basados en los resultados expuestos, podemos afirmar que la laparoscopia es un método diagnóstico muy sensible para el reconocimiento de las lesiones focales originadas por el C.P.H.

Las causas de fracaso fueron: a) reducción del área hepática visualizada (adherencias, ascitis) y b) localización de las lesiones en el espesor del órgano o en zonas no accesibles a la inspección.

18.1.-Macroscópicamente el C.P.H. se presenta de tres formas diferentes: 1) expansiva; 2) multinodular y 3) infiltrativa.

18.1.1.-Expansiva.-En estos casos el tumor aparece como una gran masa que ocupa y deforma un área grande de alguno de los lóbulos. La superficie tumoral muestra aspectos variados. En unas ocasiones es más o menos lisa u ondulada contrastando con el aspecto nodular del resto del hígado cirrótico. En otros casos, la superficie del hígado

está deformada por grandes nódulos blanquecinos, amarillentos o grisáceos. A la palpación tienen una consistencia variable. Mientras que en ocasiones es elástica o blanda por necrosis de su interior, en otras es compacta y dura. Frecuentemente la estructura de la masa apreciable a través de su superficie no es homogénea. Sobre el fondo amarillento o blanquecino se reconocen vetas, estrías o áreas reticulares de color rojizo. Sobre esas masas es habitual el hallazgo de numerosos vasos patológicos, irregulares, tortuosos, que, como han resaltado algunos autores (551, 552) son muy característicos del C.P.H. Nosotros los hallamos en el 38% de los casos.

Esta forma de C.P.H. ha de ser diferenciada de otras lesiones benignas o malignas hepáticas. El quiste hidatídico tiene un aspecto que es característico, sin embargo ocasionalmente puede presentarse con una morfología indiferenciable de la neoplásica. En 2 de nuestros pacientes la imagen del tumor fue tomada por la de un quiste hidatídico. Por otro lado, en nuestra experiencia, entre 90 quistes hidatídicos explorados figuran 2 (2.2%) que fueron interpretados como masas tumorales. La enfermedad poliquística del adulto también puede deformar masivamente el hígado, sin embargo, difícilmente se confunde su imagen con la de el C.P.H. En la presente serie, un caso de C.P.H. se desarrolló sobre un hígado poliquístico previo, si bien creemos que se trataba de una coincidencia. Los grandes hemangiomas cavernosos pueden llegar a deformar el hígado de

forma similar a como lo hacen los C.P.H., si bien su coloración, consistencia y restantes caracteres hacen improbable la confusión. Por último, también los tumores benignos hepáticos (adenomas, hamartomas, fibromas, etc.) y la echinococosis alveolar pueden manifestarse de forma similar pero su rareza reduce su interés diferencial. Los linfosarcomas y las metástasis pueden originar imágenes similares y los signos diferenciales entre tumor primario y secundario pueden fallar. En estos casos, la clínica, las restantes exploraciones y los resultados de la biopsia laparoscópica son los que proporcionan el diagnóstico.

Este tipo morfológico de C.P.H. se presentó en el 26.4% de los casos. En la serie de SAFRANY se halló en el 32.6% (69), en la de JACOBS et al. (553) en el 25% y en la de LENT (554) en el 40% de sus casos.

18.1.2.-Tipo multinodular.-El aspecto morfológico de esta forma tumoral es más homogéneo. Consiste en formaciones nodulares de tamaño variado, de color blanquecino que contrastan con el parénquima hepático sobre el que asientan. Entre los nódulos cirróticos se pueden observar otros, los tumorales, que resaltan por ser de mayor tamaño y por mostrar en su cúspide una zona más blanquecina. Esta imagen ha sido comparada por SAFRANY con las cumbres nevadas de las montañas. Cuando se observa esta imagen quedan pocas dudas sobre la naturaleza neoplásica de la lesión. Cuando la coloración blanquecina falta e incide sobre una cirrosis, su

diferenciación de un macronódulo de regeneración puede ser imposible de realizar. En estos casos la biopsia hepática dirigida es obligada. En ocasiones, estos nódulos muestran numerosos vasos ingurgitados, tumorales, que dificultan la toma de las biopsias. Entre 88 casos de C.P.H. con esta forma tumoral, hallamos 64 en los que existían estos vasos (72.7%).

Los nódulos, que pueden ser únicos o múltiples, han de diferenciarse de otras lesiones focales hepáticas. Entre las benignas o no tumorales figuran los pequeños quistes hidatídicos, los abscesos, el quiste simple aislado, el nódulo cirrótico de regeneración, los adenomas, la hiperplasia nodular focal y algunos granulomas. A la cabeza de las lesiones nodulares malignas figuran las metástasis y algunos casos de linfomas Hodgkin y no Hodgkin. Como veremos más tarde, existen criterios que permiten diferenciar los nódulos del C.P.H. de los metastásicos, no obstante la biopsia dirigida de esos nódulos es un paso esencial para la confirmación de la naturaleza del nódulo.

Esta forma macroscópica de C.P.H. la hallamos con más frecuencia que la anterior, exactamente en el 68.2% de los casos. La prevalencia de este hallazgo en la serie de SAFRANY fue del 60.8% y en la de LENT del 55.6%.

18.1.3.-Tipo infiltrativo.-Es una forma macroscópica de C.P.H. relativamente rara. En nuestra experiencia la reconocimos tan solo en 7 casos (5.4%), lo

cual no difiere sensiblemente de lo que fue hallado por otros. En efecto, SAFRANY lo refiere en el 6.5% y LENT en el 4.3%. Se trata de tumores, en general asociados a cirrosis hepática, en los que el hígado aumentado de tamaño conserva su morfología general normal, su borde permanece afilado, rígido y levantado y su superficie nodular, de gránulo fino y homogéneo recuerda a la que se observa en la cirrosis micronodular. Aún cuando el color de esos gránulos o nódulos es pálido, su reconocimiento como tumorales puede ser imposible antes de la toma de la biopsia hepática. El color pálido de los nódulos puede ser tomado por la esteatosis que acompaña a la cirrosis alcohólica. Algunos han señalado la extraordinaria dureza del órgano, reconocida en el momento de tomar la biopsia, como signo sugestivo de esta forma neoplásica (69). Como vemos, la problemática diagnóstica de esta forma tumoral es frente a la cirrosis hepática sin tumor.

La laparoscopia permite, además de reconocer la presencia de lesiones focales neoplásicas, descubrir algunos otros hechos de interés. En efecto, se puede reconocer la extensión o el número de nódulos neoplásicos, el desarrollo de hipertensión portal (76.5%), de ascitis (51.5%), de ascitis hemorrágica (7.3%) o de metástasis (5.1%) y su asociación o no a cirrosis hepática (80.1%)

18.2.-Una vez reconocida como tumoral una lesión hepática focal, debe decidirse si es primario o no, es decir, un C.P.H. o secundario, esto es, metastásico. Esto no siempre es posible hacerlo basados exclusivamente en datos endoscópicos (555). El tumor metastásico puede presentarse bajo cualquiera de las tres formas descritas para el C.P.H. Como criterios endoscópicos útiles en la separación de ambos tipos de tumores figuran: a) coincidencia con una cirrosis hepática; b) presencia de umbilicación central en los nódulos; c) hallazgo de un tumor, potencialmente primitivo, en alguna otra viscera abdominal. Como veremos, aunque estos criterios son de extraordinario valor, todos ellos han de entenderse como de alta probabilidad pero nunca como criterios diagnósticos absolutos.

18.2.1.-El C.P.H. se asocia con gran frecuencia a cirrosis hepática, mientras que las metástasis son raras en la cirrosis. Cuando el nódulo o masa tumoral asienta sobre un hígado cirrótico, el diagnóstico de tumor primario es casi seguro; sin embargo, ello ocurrió en el 80.1% de los C.P.H. explorados laparoscópicamente. En el 19.9% de los pacientes faltaba ese signo. Por otro lado, en nuestra experiencia contamos con algunos casos aislados de cáncer metastásico que asentaban sobre hígados cirróticos. La misma experiencia ha sido referida por otros (556, 557).

18.2.2.-El segundo criterio diferencial es la

presencia o no de umbilicación o depresión en el centro del nódulo tumoral. Este hallazgo se considera típico de las metástasis hepáticas y en general está rodeado por una corona de vasos de curso radial. Cuando se halla este signo, la lesión es altamente sugestiva de metastásica. No obstante, es de resaltar que 4 C.P.H. de nuestra serie mostraban nódulos con depresiones crateriformes en el centro. En un caso se trataba de un angiosarcoma hepático y en otro de un nódulo separado de una gran masa tumoral; en los otros 2 de C.P.H. de tipo nodular, en los que algunos de los nódulos parecían umbilicados. En los 3 últimos casos coincidía el tumor con una cirrosis hepática. En el primero se auscultaba un soplo arterial sobre el hígado. La posibilidad de que los nódulos del C.P.H. aparezcan umbilicados ha sido refrendada también por otros (555 558, 559). La depresión central de las metástasis no es más que la expresión de la necrosis que sufre el centro del nódulo deficientemente vascularizado; por esta razón son los de mayor diámetro y en especial los adenocarcinomas, los que más frecuentemente muestran este signo. Cuando las metástasis proceden de un cáncer epidermoide o de un linfoma, la umbilicación suele faltar. En estos casos el aspecto del nódulo suele ser indiferenciable del C.P.H.

18.2.3.-El tercer signo diferencial tiene como base el descubrimiento, en el curso de la inspección de las restantes vísceras abdominales, de algún cambio que sugiera

la existencia en ellas de un tumor primitivo. Cuando ello ocurre, lo más probable es que el tumor descubierto en el hígado tenga caracter metastásico.

Siguiendo esos criterios, la laparoscopia fue diagnóstica en el 87.5% de los casos. En el 2.9% las lesiones fueron interpretadas como metastásicas, en el 1.5% como quiste hidatídico y en otro 3.7% no se supo decidir por el caracter primario o metastásico del tumor (5.1%) (TABLA XVI). El rendimiento diagnóstico logrado por otros con la laparoscopia ha sido muy variado. PAOLAGGI et al. (560, 561) entre 50 casos pudieron asegurar el diagnóstico solo en el 54% de los casos y tomarlo como muy posible en otro 10%. LORI y PESCHLE (562) diagnosticaron por este medio 36 de sus pacientes con C.P.H. y PEREZ JIMENEZ et al. (68) al 86.8% de sus 23 enfermos. IWAMURA comunica hasta el 97% de fidelidad diagnóstica (445) y AGUILAR REINA et al. (555), aunque no tienen problemas para conseguir el diagnóstico del 85.2% de los tumores hepáticos, consideran que no hay ningún rasgo endoscópico fiable que nos permita asegurar la naturaleza primaria o secundaria del tumor.

19.-BIOPSIA LAPAROSCOPICA (TABLA XIX)

Cualquier lesión focal descubierta debe ser biopsiada, siempre que no exista alguna circunstancia que la contraindique (hemangioma, hidatidosis, alteración de la hemostasis, etc.). Obviamente, las posibilidades para obtener

un resultado positivo de la biopsia son mucho mayores cuando la toma se centra visualmente sobre la lesión, que cuando se realiza a ciegas, a través de la pared abdominal. Durante años nosotros hemos realizado todas las tomas de biopsia en nuestros enfermos con C.P.H. bajo visión laparoscópica, solo en los últimos años, esta forma de confirmar el diagnóstico está siendo desplazada por la citología aspirada bajo control ultrasonográfico.

De nuestros 136 pacientes explorados endoscópicamente, en 109 se realizó biopsia hepática. En el 82.5% de esos casos la biopsia confirmó el diagnóstico y el restante 17.4% éste no pudo realizarse por: a) muestra insuficiente; b) no concluyente y c) diagnóstico de cirrosis hepática. En estos últimos casos, la laparoscopia no detectó el tumor en 3 de ellos y la biopsia no se tomó de la zona tumoral en los restantes. La biopsia de la masa tumoral se vio dificultada por su localización o por la existencia de una espesa red vascular.

En 27 casos no se realizó biopsia hepática por problemas de diversa índole (ascitis, adherencias, vascularización peritumoral, colostasis, aspecto necrótico de la masa tumoral, hematomas subcapsulares, alteración de la coagulación, etc.). La biopsia, cuando se tomó, confirmó el diagnóstico laparoscópico en la mayoría de las ocasiones. En 2 casos (2.2%) modificó el diagnóstico laparoscópico de metástasis. Si valoramos la utilidad de la biopsia dirigida y

de la laparoscopia combinadas, hallamos que se alcanza un 94% de diagnósticos correctos. A conclusión similar llega AGUILAR REINA et al. (555) en sus pacientes.

A pesar del indudable valor de la biopsia dirigida para llegar al diagnóstico de las lesiones, es fundamental dejar constancia de que se trata de una técnica no carente de riesgos en este tipo de pacientes. Dos de los enfermos fallecieron a causa de un hemoperitoneo desencadenado por la biopsia y favorecido por la necrosis y vascularización intratumoral. Sin duda se trata de una complicación no sorprendente puesto que puede presentarse espontáneamente en cualquier momento. Sobre este riesgo se han expresado otros autores, tales como PAOLAGGI et al. (560), si bien no ha sido corroborado por otros (555). Por este riesgo es por lo que nos abstenemos de biopsiar nódulos o masas tumorales de aspecto típico muy vascularizados o con aspecto necrótico. En estos casos tendemos a elegir algún pequeño nódulo que, por su tamaño, no muestre esos signos de riesgo.

20.-ARTERIOGRAFIA HEPATICA (FIGURAS 15 Y 16)

El estudio angiográfico del tronco celiaco representa un proceder diagnóstico de primera categoría, si bien en la actualidad se realiza menos frecuentemente por haber sido desplazada por la ultrasonografía. Nosotros la hemos

realizado solamente en 44 pacientes (17.4%). Durante muchos años el diagnóstico del tumor lo alcanzábamos mediante laparoscopia y biopsia hepática. En los últimos años lo hacemos preferentemente mediante ultrasonografía y punción citológica. El estudio arteriográfico se realizó solo en casos especiales.

Aunque nosotros no la hemos practicado con frecuencia, la sensibilidad diagnóstica para tumores hepáticos avanzados fue alta, del 88.6%. KUDO et al. (509) obtuvieron positividad diagnóstica en el 88% de los H.P.Ca. y TAKAYASU et al. (563) en el 82%. El diagnóstico tumoral en estas fases tiene escasa trascendencia terapéutica pues la supervivencia de los pacientes, aún sometidos a cirugía, es escasa. Más interés tiene su descubrimiento cuando el tumor es pequeño, menor de 5 cms., en que aún se puede realizar su extirpación o bien ser sometido el paciente a trasplante hepático. Tanto KUDO et al. (509) en tumores de menos de 5 cms. de diámetro, como KANAMATSU et al (564) en H.P.Ca. menores de 2 cms. encuentran una sensibilidad de la arteriografía del 88% y SHEU et al. (565) en el 78.9% de los tumores con menos de 1 cm. de diámetro.

Como vemos, se trata de una exploración de gran valor diagnóstico aún en el caso de que se trate de tumores de pequeño tamaño y por lo tanto en estadio potencialmente tratable.

Los signos arteriográficos que origina el H.P.Ca.

están estrechamente relacionados con la anatomía macro- y microscópica del tumor. El H.P.Ca. es un tumor constituido por trabéculas celulares íntimamente relacionadas con los sinusoides. Las células tumorales poseen una intensa actividad metabólica que exige un gran aporte energético y en consecuencia también sanguíneo. Mientras que el sinusoide normal recibe aproximadamente el 25% de su flujo sanguíneo a través de la arteria hepática, los sinusoides tumorales obtienen prácticamente toda su sangre por esta vía. Los sinusoides surtidos así se elongan, dilatan y pueden retener la sangre en su interior más tiempo de lo que es habitual (32). El crecimiento tumoral se acompaña de una proliferación paralela de los vasos arteriulares. Estos vasos de rápida formación incluidos en el tejido tumoral, carecen de la morfología homogénea normal, su calibre es irregular y su curso anárquico. Son los que se conocen por el nombre de "vasos neoformativos o tumorales".

El crecimiento expansivo del tumor repercute sobre las estructuras de la vecindad y en especial sobre los vasos que se hallan en su camino. Las arterias o arteriolas son empujadas lateralmente y se arquean o elongan. Más tarde son invadidas por el tumor y se erosionan, estrechan u ocluyen. La vena porta o sus ramas y, menos frecuentemente, la suprahepática son invadidas por el tejido tumoral y pueden trombosarse (102). Entre las alteraciones vasculares que tienen lugar cuando existe un H.P.Ca., destacan las fístulas

arterio-venosas (566). Los mecanismos para su formación no son únicos: en unos casos se forman por utilizarse los vasos portales como vía de salida; en otros por facilitar al tejido tumoral el establecimiento de una comunicación entre ambos vasos invadidos por el tumor; también es posible que tras la invasión venosa las arteriolas de su pared contribuyan a irrigar el tumor y a facilitar el paso de la sangre de uno a otro territorio.

20.1.-Los signos angiográficos de valor diagnóstico están relacionados con las estructuras histológicas mencionadas: 1) La hipervascularización de la masa tumoral fue un signo radiológico muy frecuente ya que lo hallamos en el 88.6% de los H.P.Ca. explorados. Esta frecuencia es similar a la referida por otros (32). Se caracteriza por la presencia de nódulos o masas hepáticas ocupadas por multitud de vasos arteriulares de curso tortuoso, anárquico, irregular, en ovillos, serpenteantes, de calibre variable, alternando las zonas estrechas con otras dilatadas o saculares. El hallazgo de un nódulo hepático con una vascularización de estas características es sumamente sospechoso de cáncer hepatocelular muy diferenciado. En los H.P.Ca. de tipo indiferenciado se halla en tan solo el 67% de los casos (32) y en el colangiocarcinoma en el 55% (32). Tampoco es habitual su hallazgo en las metástasis hepáticas. Por el contrario, en estos casos es más frecuente que esos nódulos se muestren como áreas hipovascularizadas que

rechazan o lesionan los vasos de la vecindad (567). Hay algunos tumores, no H.P.Ca., que pueden originar signos vasculares similares: a) los cistoadenocarcinomas papilares, una variedad del colangiocarcinoma, pueden estar ricamente irrigados y originar este mismo signo arteriográfico (32, 568, 569); b) las metástasis de algunos tumores (melanosarcomas, de mama y colon, hipernefoma, leiomiomasarcoma, tiroides, carcinoide y endocrinos pancreáticos) (570, 571) pueden originar nódulos hipervascularizados similares a los del H.P.Ca. Cuando la presencia del tumor primario es conocida, pueden ser fáciles de interpretar, sin embargo cuando se desconoce, pueden ser confundidos con un H.P.Ca.; c) la ausencia de hipervascularización es rara en el H.P.Ca. pero puede ocurrir. Ello es tanto más frecuente cuanto más indiferenciado es el tumor. En el 33% de los anaplásicos no se halla. En estos casos la presencia de alguno de los signos angiográficos que mencionaremos a continuación ayuda al reconocimiento. Este es el caso de la presencia de mancha tumoral o de fístulas arterio-venosas (572). Cuando el H.P.Ca. diferenciado se necrosa, su centro se transforma en una cavidad avascular que origina una imagen arteriográfica que puede ser confundida con la de las metástasis. La observación detenida de los márgenes que rodean a la cavidad, con los típicos vasos tumorales, ofrece signos diferenciales (32).

20.2.-Tinción o mancha tumoral.-Es un signo aún más frecuente que el anterior. Nosotros lo hallamos en el 93.2% de los casos. CHEN et al. (573) lo descubren en el 95.1% y KIDO (32) en el 74%. Consisten en manchas irregulares, nubes o áreas moteadas que aparecen durante la fase parenquimatosa de la arteriografía y persisten más tiempo que en el resto del parénquima no tumoral. Su morfología y tamaño se ajustan con bastante exactitud a los del tumor, en especial si está formado por células diferenciadas. Estos signos arteriográficos son muy sensibles pues se mantienen en los tumores de pequeño tamaño. En éstos frecuentemente es el único cambio visible (563), sin embargo, se halla tan solo en el 33% de los H.P.Ca. indiferenciados y en el 36% de los C.Ca. (32). El hemangioma cavernoso hepático puede originar una imagen que no debe confundirse con esta tinción tumoral. En estos casos, la sangre se detiene en formaciones saculares, amplias, en las que persiste mucho tiempo, aún tras concluir la exploración (574, 575).

20.3.-Fístulas arteriovenosas intrahepáticas.-Es un signo radiológico también muy característico de los H.P.Ca. Nosotros lo reconocimos en el 52.3% de los casos pero otros lo refieren en el 72% de los suyos (32). Ocasionalmente se observa un reflujo de contraste a lo largo de la porta, otras veces se ven algunas ramas venosas portales intrahepáticas de

variado calibre o grandes vasos venosos irregulares que aparecen en la última fase arterial, antes de que aparezca la parenquimatosa. En unas ocasiones el flujo es anterógrado; es lo habitual cuando se trata de una fístula con una rama normal de la porta; en otras ocasiones se observa la brusca aparición de una rama venosa que no está en continuidad con las ramas más gruesas, en estos casos el contraste suele salvar algún trombo intravascular. A veces lo que se ve es la opacificación precoz de una rama venosa que discurre paralela a una arteria. Por último, lo que se observa es el paso de contraste arterial al tumor y de éste el relleno de una rama venosa con flujo en doble sentido, anterógrado y retrógrado (572).

El hallazgo de fístulas arterio-venosas es sumamente sugerente de H.P.Ca. pero hay que tener presente que no es exclusivo de ellos. Se pueden reconocer en otros tipos de tumores (576, 577), en el hígado de regeneración (578) y en la cirrosis (572). Sin embargo en todas estas situaciones faltan los restantes signos que hemos mencionado de H.P.Ca.

Estos signos se ven rara vez en los H.P.Ca. indiferenciados y en los colangiocarcinomas.

20.4.-El aumento del calibre de la arteria que nutre el tumor es un signo directamente relacionado con esta gran irrigación arterial tumoral (68, 568, 574, 579). Frecuentemente, el mayor flujo de sangre al tumor se acompaña



de un descenso en el del resto del hígado. Este comportamiento de la arteria hepática es totalmente diferente al que se observa en otras formaciones tumorales o quísticas (68). Este signo lo hallamos en el 61.4% de los pacientes con H.P.Ca. explorados. CHEN et al. (573) lo describen en el 75.5% de los tumores avanzados pero solo en el 7.7% de los menores de 5 cms.

La arteria hepática o sus ramas en su trayecto cercano al tumor puede sufrir diferentes cambios de valor diagnóstico. Entre éstos figura el rechazamiento lateral (65.9%) o la elongación o arqueamiento de esos vasos. Se trata de un signo muy inespecífico que puede hallarse en masas hepáticas de naturaleza muy variada. Si esos cambios se acompañan de irregularidades en sus paredes, su especificidad aumenta. En estos casos las luces vasculares son irregulares, estrechas o están ocluidas y sus bordes están erosionados. Cuando se descubren estos cambios se debe pensar en la stirpe neoformativa de la lesión, si bien ello no supone forzosamente que se trate de un C.P.H. Otros tumores malignos y benignos pueden producir cambios vasculares similares. El hallazgo o demostración de trombosis venosas fue en nuestra serie raro (11.4%), si bien en otras series se mencionan con frecuencia (40.5%) (573). Se trata de un hallazgo que está justificado por la especial tendencia que tiene el H.P.Ca. por invadir las ramas venosas de la porta.

Cuando el tumor primitivo hepático en lugar de

hepatocelular es colangiocelular su reconocimiento angiográfico puede ser difícil, dado que los patrones vasculares difieren radicalmente de los que hemos descrito hasta ahora.

Ya dijimos al tratar de la estructura de estos tumores que están poco vascularizados, que invaden y obstruyen precozmente las arterias motivo por el que pronto se desarrolla una espesa red vascular peritumoral de vasos colaterales. Estos dos hechos anatómicos justifican la imagen angiográfica. En efecto, en los colangiocarcinomas es habitual la hipovascularización tumoral, la tinción o mancha tumoral se ve menos veces y con cierta frecuencia se observa una rica red vascular peritumoral. KIDO (32) halla proliferación vascular tan solo en el 55% de los casos, lo que contrasta con el 94% visto en los H.P.Ca.; en los casos en los que se reconoce hiperemia, ésta no se acompaña de dilatación vascular. La irregularidad de las paredes es menos llamativa y la proliferación vascular, cuando existe, adopta un tipo arboriforme. La obstrucción arterial la encuentra en el 55% de los casos y la tinción tumoral en el 30%. La específica red vascular peritumoral tan solo la halla en el 27% de sus enfermos.

Estos tumores habitualmente hipovascularizados deben diferenciarse de los metastásicos que generalmente adoptan este aspecto y de los hepatocelulares muy anaplásicos o necrosados.

El rendimiento diagnóstico de la arteriografía se ha intentado mejorar -en el sentido de incrementar las posibilidades de diagnóstico cuando el tamaño del tumor es pequeño- mediante diferentes cambios en la técnica habitual. Entre estas modificaciones figura la angiografía por infusión continua (580-582). Con esta técnica se pueden detectar tumores de menos de 2 cms. de diámetro. De todos los signos arteriográficos mencionados, el único reconocible en esas fases es la mancha tumoral. A pesar de la alta sensibilidad de esta técnica, existen limitaciones en casos de cirrosis hepática ya que los nódulos de regeneración pueden ser causa de cambios radiológicos similares. En la experiencia de SUMIDA et al. (582), 7 de 11 cirróticos explorados por arteriografía por infusión continua, mostraron mancha tumoral.

Otra modificación de la arteriografía introducida en los últimos años es prometedora, no solo por su valor diagnóstico sino también por su potencial terapéutico. Consiste en el empleo de aceite yodado (lipiodol) como medio de contraste, eventualmente combinado con un agente antitumoral. El contraste puede ser detectado inicialmente en todas las ramas de la arteria inyectada, sin embargo el estudio radiológico realizado una semana más tarde demuestra el depósito de lipiodol retenido tan solo en los nódulos tumorales (540, 541, 543, 583). En estos puede permanecer hasta un año (583), por ello se trata de un medio ideal para

concentrar el agente antitumoral específicamente en el tejido neoplásico (543, 583-585). Para aumentar la capacidad de detección de la arteriografía con lipiodol se acostumbra a explorar el depósito del contraste mediante tomografía axial computadorizada. Con esta modificación técnica se pueden detectar H.P.Ca. de hasta 3 mm de grosor, mientras que los tumores metastásicos pueden pasar sin ser visualizados (586).

21.-TRATAMIENTO

A la mayoría de los pacientes incluidos en este estudio no se les sometió a ningún tratamiento una vez fue establecido el diagnóstico. Esta actitud nihilista estuvo basada en la idea tan pesimista que teníamos sobre este tumor. Tan solo en los últimos años, cuando ya habíamos cerrado la inclusión de pacientes para este estudio, estamos teniendo una actitud más intervencionista. La posibilidad de detectar tumores en un estadio evolutivo más incipiente ha aumentado las perspectivas de lograr su curación completa. En concreto, los últimos pacientes diagnosticados se han beneficiado más frecuentemente de la embolización arterial hepática con o sin cistostáticos y con o sin lipiodol como agente de contraste radiológico. Se han practicado mayor número de hepatectomías parciales y son ya varios los enfermos a quienes se ha realizado un trasplante hepático ortotópico.

21.1.-Quimioterapia sistémica.-En ninguno de nuestros pacientes indicamos este tipo de tratamiento por considerar que no modifica de una forma sustancial el pronóstico. Las experiencias referidas por diversos grupos de autores no son nada estimulantes. La supervivencia de los pacientes así tratados es solo ligeramente superior a la de los controles.

Inicialmente se empleó el 5-fluouracilo y más tarde la doxorulina (adriamicina) pero las remisiones se produjeron en pocos casos y fueron muy transitorias. Posteriormente se ha intentado mejorar los resultados con la combinación de citostáticos pero los resultados no han sido mejores. CHOC et al. lograron inducir la remisión en 4 de los 20 tratados con adriamicina y en ninguno de los 19 tratados con la combinación 5-fluouracilo, metrotexate y vincristina. En el primer grupo la supervivencia media fue de 14 semanas y en el segundo de 6 (587). Los resultados aportados por AL-IDNISS et al. (588) y otros (589) no son mejores. Se han ensayado otros agentes o combinaciones pero nada de ello ha modificado sustancialmente el pronóstico. Este es el caso de la doxorubicina y de la estreptozotocina (590), del 4-9-acridinamino-metanesulfon-aniside (591), etc.

21.2.-Quimioterapia intraarterial.-Con el fin de facilitar la llegada de los agentes citotóxicos al tejido tumoral, se ha utilizado la vía arterial para la inyección de estos agentes. Los resultados aportados, casi todos procedentes de países orientales, no son muy convincentes de su eficacia. TSUCHIYA et al. (592) administraron mitomicina C en microcápsulas por vía arterial hepática a 20 H.P.Ca. no resecables. En el 38% de los casos el tamaño del tumor se redujo a menos del 50% del tamaño original pero la supervivencia a los 6 meses era solo del 63%. Experiencia

similar ha sido comunicada por Ohnishi et al (593). SUGILA et al. (594) en 52 H.P.Ca. tratados con mitomicina C lograron esa misma reducción de la masa tumoral en el 13% de los pacientes y la supervivencia al año fue del 9%. Cuando lo administraron en forma de microcápsulas, eso mismo lo hallaron en el 28% y 17% respectivamente. Su asociación a la embolización arterial hepática elevó la respuesta al 59% y la supervivencia al año al 52%. Por último, cuando a ello añadieron adriamicina la supervivencia al año quedó en el 47% y la reducción de la masa tumoral a menos de la mitad en el 53%. Algunos autores han infundido otros citostáticos sin obtener respuestas más espectaculares. PATT et al. (595) emplean floxuridina, adriamicina y mitomicina C con una supervivencia media de 6 meses. Cuando lo complementaron con la embolización arterial hepática, esa supervivencia ascendió a 10 meses. KAJANTI et al. (596) utilizaron cisplatino (50 mg/m²) con una supervivencia media de 19.7 meses. Con el fin de favorecer la llegada de la droga al tejido tumoral y lograr una más alta concentración en él, se ha utilizado el lipiodol, que, como ya hemos mencionado anteriormente, se acumula en el tejido neoplásico y permanece en éste durante semanas. De esta forma se puede lograr que durante un tiempo prolongado la droga se acumule específicamente en el tejido neoplásico (597). También se ha inyectado la droga simultáneamente con un agente vasodilatador hepático, tal como la angiotensina II (598). Con este agente la

concentración intratumoral de la droga se duplica (599).

21.3.-Radioterapia.-Ocupa un escaso lugar en el tratamiento del C.P.H. El hígado es un órgano sensible a la radiación que puede sufrir sus efectos, en especial si ello se realiza a la vez que se administran citostáticos. Además, el H.P.Ca. es uno de los tumores más resistentes a la radiación. El C.Ca. es algo más sensible pero este tipo de tratamiento no modifica su pronóstico.

21.4.-Otros tratamientos no quirúrgicos

El H.P.Ca. se ha querido controlar con otras medidas terapéuticas pero todas ellas están en vías de ensayo. SACHS et al. (600) y SHILAYAMA et al. (601) y DUNK et al. (602) han empleado el interferón de leucocitos o de fibroblastos, respectivamente, SAKAEDA et al. (603) han ensayado con células "killer" activadas con linfocinas o bien el IL-2 recombinante.

Recientemente se han abierto nuevas perspectivas en el tratamiento del C.P.H. al existir la posibilidad de dirigir los agentes citotóxicos específicamente sobre las células neoplásicas. Ello es posible gracias al desarrollo de anticuerpos monoclonales frente a determinados antígenos de esas células y a los cuales se ha fijado la droga citotóxica o el agente radiactivo. Entre los anticuerpos más empleados figuran los anti-alfafetoproteína (604-607), los

antiferitina (606) y los anti-HbsAg (609-611), entre otros (612). A estos anticuerpos se han unido la daunomicina (613), el ^{131}I (607) y el 5-fluoracilo (608).

Está en estudio la administración de las drogas quimiotóxicas unidas a asialoglicoproteínas. Ello se basa en el hecho de que los hepatocitos poseen en su superficie receptores que reconocen e internalizan proteínas con residuos de galactosa, es decir, asialoglicoproteínas. Utilizando estas proteínas como vehículo se puede introducir el isótopo radioactivo o la droga específicamente en las células hepáticas. Las células normales, no neoplásicas, excluyen la droga si simultáneamente se aporta su antagonista. Ello no lo logran las células neoplásicas (613).

21.5.-Embolización arterial hepática (E.A.H.).-

Mientras que el tejido hepático no tumoral recibe su aporte de sangre y de oxígeno fundamentalmente a través de la porta, el tejido tumoral del H.P.Ca. se nutre preferentemente por la arteria hepática. Este es el fundamento del empleo de la embolización arterial hepática para provocar específicamente la necrosis isquémica de la masa tumoral y con ello su desaparición.

La experiencia con esta modalidad terapéutica procede preferentemente del Japón. En este país se han publicado las series más extensas y de él conocemos los resultados de su empleo. Ninguno de los pacientes incluidos en nuestro estudio

fue tratado mediante E.A.H. ya que cuando se inició su empleo en nuestro centro, nosotros habíamos cerrado la recogida de casos.

La embolización arterial hepática se realiza introduciendo en esa arteria una esponja de gelatina mediante un cateter de Seldinger. Los estudios post-embolización muestran que el material inyectado se sitúa en los nódulos tumorales, en las áreas necrosadas y en los trombos arteriales (614). Tras la embolización se produce isquemia del área hepática correspondiente, a la cual contribuye el espasmo arterial (615) y consecuencia de ello la necrosis del tejido tumoral. El tejido hepático adyacente no suele sufrir las consecuencias de la isquemia, sin embargo cuando existe invasión tumoral de la porta o su trombosis, es frecuente que la necrosis comprometa al tejido no tumoral (616). Cuando se trata de tumores pequeños, de diámetro menor de 5 cms. y están encapsulados, la necrosis del tumor suele ser completa (617). En estos casos la necrosis determinada por la E.A.H. compromete incluso a la cápsula (618). Cuando los tumores tienen mayor tamaño es habitual la persistencia de células tumorales en el tejido remanente y las células de la cápsula no suelen desaparecer (614). En estos casos la eficacia del tratamiento es menor. Las arterias embolizadas pueden recanalizarse y el tejido se irriga de nuevo a partir de colaterales desarrolladas que proceden de la gastroduodenal o mesentérica superior (615). Para dificultar este proceso se

ha utilizado la adición de lipiodol a la esponja de gelatina (619, 620) y la repetición de la embolización cada 3 meses (621).

En la literatura japonesa se han publicado los resultados con esta técnica terapéutica. YAMADA et al. (622) en 120 pacientes con H.P.Ca. hallaron una supervivencia al año de un 44%. En 244 H.P.Ca. YAMADA y SATO (616) encuentran una supervivencia al año del 45%, a los 2 años del 27% y a los 3 años del 12%. Estas supervivencias son significativamente superiores al 7% de los que fueron tratados con quimioterapia intra-arterial. Otros autores japoneses refieren tasas de supervivencias similares (623-626). Esta modalidad terapéutica ha sido empleada con éxito en el tratamiento de la rotura hepática con hemoperitoneo (627) como paso previo a la hepatectomía. En los H.P.Ca. de tamaño pequeño la supervivencia al año tras la E.A.H. fue del 70% (628). La combinación de E.A.H. con lipiodol o hepatectomía aumentaron la supervivencia. OKAMURA et al. (618) refieren una supervivencia al año del 83% cuando la quimioembolización fue seguida de la resección tumoral, lo cual era significativamente mayor que si se realizaba exclusivamente cirugía (46%) o quimioembolización (59%). También la repetición de la E.A.H. cada 3 meses ha aumentado la supervivencia de los pacientes de forma llamativa. En 98 enfermos tratados por IKEDA et al (621) con esta pauta, la supervivencia al año fue del 72%, a los 2 años del 44.1% y a

los 3 años del 30.5%. El 14% se consideraron curados. Las muertes se debieron en casi todos los casos a recidiva de focos tumorales no hepáticos.

Es una técnica que conlleva riesgos. La morbilidad es alta y la mortalidad es de un 10 al 15%. Se ha mencionado que los que presentan una cirrosis, un compromiso de más del 60% de volumen hepático, una hiperbilirrubinemia superior a 5 mg/dl. (624), un tumor de tipo infiltrativo (621) o invasión portal, son los que peor responden. En estos últimos casos la E.A.H. puede ir seguida de infarto hepático.

21.6.-Inyección intratumoral de etanol.-Consiste en la inyección repetida de etanol en los nódulos tumorales localizados por ultrasonidos. No contamos con mucha experiencia al respecto, sin embargo ya se han publicado algunos estudios que demuestran la necrosis de la masa tumoral inyectada así como del tejido hepático que rodea. En los tumores de menos de 2 cms ello puede ser curativo (629-633), sin embargo en estos casos contamos con actuaciones terapéuticas radicales (resecciones hepáticas, trasplante hepático, E.A.H., etc.) que pueden ser también curativas y excluyen focos tumorales no detectables por ultrasonografía. La inyección intratumoral de etanol debe reservarse para pacientes en los que estos tratamientos radicales no sean posibles.

21.7.-TRATAMIENTO QUIRURGICO

En los últimos años el tratamiento quirúrgico se está mostrando como la única opción curativa del C.P.H. Los avances en las técnicas anestésicas, en la cirugía vascular hepática y en las técnicas de drenaje, han permitido abordar la resección hepática con menor mortalidad operatoria y una supervivencia mucho más larga de los pacientes tumorales así tratados.

Las opciones quirúrgicas actuales son básicamente de tres tipos diferentes: hepatectomías parciales, trasplante hepático ortotópico y ligadura de la arteria hepática.

21.7.1.-Hepatectomías.-Hay diversas variedades cuya elección se realiza en virtud de las características del tumor que se pretende extirpar. En general, basta con eliminar el mínimo segmento hepático que garantice la exclusión de toda la masa tumoral. La hepatectomía más amplia es generalmente innecesaria. La amplitud de ésta oscila desde una simple hepatectomía en cuña o unisegmentectomía a una hepatectomía subtotal, pasando por las hemihepatectomías o trisegmentectomía. Como se puede esperar, la mortalidad operatoria está determinada por la amplitud de la resección. La de la segmentectomía o hepatectomía en cuña no alcanza al 5%, mientras que la trisegmentectomía izquierda alcanza el 25% (634). Un factor que siempre empeora el pronóstico es la coincidencia con una cirrosis hepática. En estos casos la mortalidad operatoria es mayor y el H.P.Ca. suele ser

multicéntrico por lo que la recidiva es más frecuente.

Entre los enfermos incluidos en este estudio, 11 fueron sometidos a hepatectomía parcial. Siete de ellos fallecieron durante el posoperatorio. Un portador de un H.P.Ca. fibrolamelar falleció a los 8 meses tras la hepatectomía y los 3 restantes vivían 18 meses tras la cirugía y de uno tenemos constancia de que vivía 2 años más tarde.

El rendimiento terapéutico de la hepatectomía se puede determinar a partir del amplio estudio de OKUDA basado en 850 casos de H.P.Ca. (89). Cuando la resección se realizó en el estadio I (115 pacientes) la supervivencia media fue de 25.6 meses y en el estadio II (42 pacientes) de 12.2 meses. La de los H.P.Ca. de pequeño tamaño fue de 29 meses. En la experiencia del grupo de STALZ (634) la supervivencia a los 3 años fue del 40%, lo cual era significativamente superior a la de otras series publicadas. NAGASUE et al. (635) en 118 H.P.Ca., casi todos ellos con cirrosis, encontraron una mortalidad operatoria del 14.4%. La supervivencia a los 2 años fue en los que tenían una cirrosis asociada de un 55.4% y a los 4 años, del 35%. En los que carecían de cirrosis esas supervivencias fueron del 81.2% en ambos plazos. NAGAO et al. (636) en 94 H.P.Ca. refieren una mortalidad operatoria del 19% y una supervivencia al año, 2 años y 5 años de los que salieron del hospital del 73%, 42% y 25%, respectivamente. OKAMOTO et al. (637) en 103 H.P.Ca. tienen una mortalidad

operatoria del 13% y una supervivencia a los 3 años del 90% cuando los tumores tenían menos de 3 cms, y a los 5 años del 70%. Con el fin de localizar más fielmente los nódulos intrahepáticos se ha recomendado el empleo del ultrasonido y de esta manera definir la amplitud de la resección (638, 639). La embolización arterial hepática poshepatectomía puede aumentar la supervivencia de los pacientes en caso de recidiva. TAKAYASU et al. (640) comprobaron el aumento de la supervivencia en los embolizados del 37% al 73% al año, del 0% al 47% a los 3 años y del 0% al 16% a los 5 años.

Entre los factores que determinan la supervivencia tras la hepatectomía figura, además del tamaño, de la presencia o no de una cirrosis y de la existencia de cápsula (641), el tipo histológico. Está bien determinado que el tipo fibrolamelar frecuentemente cura con la hepatectomía. MAKOWKA (634) menciona cómo 12 de los 13 H.P.Ca. fibrolamelares resecados sobrevivían entre 6 meses y 17 años.

21.7.2.-Trasplante hepático.-El trasplante hepático ortotópico (T.H.O.) se reserva para casos seleccionados que no pueden ser tratados por medios convencionales. El T.H.O. debe ser considerado en el C.P.H. siempre que el tamaño del tumor o su multicentricidad haga imposible su resección. En tales casos se ha de realizar un estudio de extensión extrahepática del proceso y una valoración de las características generales del enfermo

(edad, enfermedades asociadas) para considerarle como receptor de trasplante hepático.

Ninguno de nuestros 253 enfermos con C.P.H. se ha beneficiado de este tipo de tratamiento puesto que el programa de trasplante hepático se inició tras concluir la inclusión de pacientes en esta serie. A pesar de ello, podemos señalar que entre los 32 trasplantes realizados hasta el momento, 3 lo han sido por H.P.Ca. Uno de ellos vive pasados los 2 años del trasplante, otro falleció 7 meses más tarde por metástasis pulmonares. En éste, el estudio del hígado extraído mostró que la vena suprahepática estaba invadida por el tumor. El tercer paciente ha sido sometido a trasplante hepático hace pocas semanas y sigue un curso normal.

En la experiencia del grupo de STALZ (634) figura el T.H.O. por C.P.H. en 81 pacientes. Como es habitual para todas las indicaciones, los resultados han mejorado con la introducción de la ciclosporina en la prevención y control del rechazo. Mientras que la supervivencia a 1 y 5 años de los inmunosuprimidos con azatioprina y corticoides fue del 30% y 12% respectivamente, la de los inmunosuprimidos con ciclosporina y corticoides fue del 72 y 45%. Considerando que se trata de tumores de gran tamaño o multifocales, no susceptibles de ninguna otra terapéutica, estas tasas de supervivencia son muy elevadas y por ello el T.H.O. debe ser considerado en todo paciente con H.P.Ca.

21.7.3.-Ligadura de la arteria hepática.-El fundamento de su empleo en el tratamiento del C.P.H. es el mismo que hemos expuesto cuando discutimos la E.A.H.. De nuestros pacientes 4 habían sido sometidos a esta intervención ante la imposibilidad de realizar una cirugía más radical. Todos ellos fallecieron antes de los 6 meses y 2 en el posoperatorio.

El rendimiento de esta intervención ha sido valorada por OKAMOTO et al. (642) en 60 pacientes con H.P.Ca. La mortalidad operatoria osciló entre el 6 y el 20%, dependiendo de que la isquemia comprometiera o no a todas las áreas tumorales. La muerte fue habitualmente por insuficiencia hepática. Cuando la isquemia englobaba las zonas tumorales, la supervivencia al año fue del 40% y a los 3 años del 6.6%. Cuando ello no era el caso, la supervivencia al año fue tan solo del 18%.

22.-PRONOSTICO(FIGURAS 19 - 28)

El análisis de la evolución del C.P.H., realizado en 239 pacientes, nos muestra que se trata de un tumor con muy mal pronóstico. La supervivencia media de estos pacientes fue de 85.5 ± 118 días y la de 226 portadores de un H.P.Ca. fue de 82.4 ± 110 días. Es decir, la mayoría de los enfermos fallecen antes de que pasen 3 meses desde el diagnóstico. Solo una

minoría de pacientes (3.7%) vivía pasado un año, si bien es cierto que en la mitad de ellos se había realizado una hepatectomía tras el diagnóstico. Solo 3 pacientes vivían cuando concluimos el estudio y de ellos tan solo uno, sometido a hepatectomía, vivía a los 2 años.

Esta experiencia es bastante coincidente con la aportada por otros. LUNA et al. (18) mencionan una supervivencia global media de 5 meses y únicamente un 6% de los pacientes seguían vivos al año. MC SWEEN (79) comprobó la muerte del 67% de los pacientes antes de los 3 meses. VILLALONGA et al. (643), en España, hallan que el 91% de sus 117 enfermos habían fallecido antes de finalizado el segundo mes desde el diagnóstico. BENGMARK et al. (15) analizaron la historia natural del H.P.Ca. en 92 enfermos y hallaron que la supervivencia media fue tan solo de un mes, si bien había una gran dispersión de valores entre 0 y 12 meses.

NAGASUE et al. (98) en 100 H.P.Ca. no tratados refieren una supervivencia media desde el inicio de los síntomas de 4 meses y desde el ingreso en el hospital de 2 meses. La mayoría de las series publicadas aportan supervivencias medias de solo unos meses (644-647), si bien es cierto que existen raras excepciones de más larga supervivencia (444, 448, 649). TSUZUKI et al. (650) publicaron 2 pacientes con H.P.Ca. que fallecieron por recurrencia tras 5 y 9 años del diagnóstico y resección del tumor y SHIOTA et al. (651) otro que sobrevivió 3 años y 8 meses a la hepatectomía. En el

Japón se han comunicado algunas experiencias que indican que, al menos en aquel país, el H.P.Ca. puede tener un pronóstico menos malo. OKUDA et al. (652) recogieron un total de 41 pacientes con H.P.Ca. no asociado a cirrosis que tenían mejor pronóstico y que pudieron ser resecados con más seguridad. La extirpación de esos tumores se vio facilitada en casi todos los casos por estar rodeados por una cápsula. Esta característica anatómo-patológica se recoge frecuentemente en las publicaciones procedentes de países orientales pero no figura en la experiencia de los países de otras áreas (653).

Hallamos muy pocos factores que influyeran sobre la supervivencia de los enfermos con C.P.H. El tipo histológico de tumor no modificó significativamente el pronóstico, aún a pesar de que la supervivencia media de los C.Ca. fue superior a la de los H.P.Ca. Lo mismo ocurrió con la presencia o no de cirrosis hepática asociada, la positividad o no de la AFP, el sexo, la edad superior o inferior a 60 años y el que el hallazgo del tumor se realizara en pacientes con o sin síntomas de la enfermedad. Entre los factores que hallamos asociados a un peor pronóstico, es decir, a una supervivencia media significativamente menor, figuraban: bilirrubinemia superior a 3mg/dl., etilismo mayor de 80 gr. de etanol/día, insuficiencia hepatocelular en cirróticos y estadio evolutivo del tumor (TABLA XXXII) (FIGURAS 19-28). En cierta manera nuestra experiencia coincide con la de NAGASUE et al. (98)

que señalan como signos de peor pronóstico a la ascitis, la ictericia, el estadio y la presencia de metástasis, pero no el sexo, el tipo histológico del tumor o la coincidencia con una cirrosis. ATTALI et al. (654), en 127 H.P.Ca., encontraron como signos de peor pronóstico el estilismo, la hiperbilirrubinemia, la encefalopatía y la insuficiencia renal.

Como vemos, el pronóstico del C.P.H., en concreto del H.P.Ca, diagnosticado cuando el tumor se encuentra en estadio clínico es muy pobre. Por esta razón se precisa tratar, es decir, diagnosticar y extirpar el tumor cuando aún es de pequeño tamaño. En este estadio es habitual que no origine ningún tipo de manifestación clínica. Ello supone que para su detección ha de explorarse un gran número de sujetos asintomáticos. Ello obliga, a su vez, a emplear pruebas diagnósticas que reúnan las siguiente peculiaridades: economía, sencillez, sensibilidad, ausencia de riesgos y aceptabilidad. Cuando el número de personas potencialmente sometidas a estudio es grande, es obligado contar con pruebas que no originen el colapso de los laboratorios o la ruina de los centros sanitarios. Su realización no ha de originar ningún tipo de molestias con el fin de que sujetos aparentemente sanos colaboren voluntariamente y de forma repetida. Es evidente que el riesgo de la prueba debe ser nulo pues no pueden aceptarse pruebas con alguna mortalidad, aún cuando ésta sea baja cuando la población a estudio es de

millones. Una tasa de mortalidad de 1/1.000 o 1/10.000, supone el fallecimiento de 100 o 10 personas presuntamente sanas cuando el número de personas exploradas es de 1 millón. Por último, debe ser una prueba suficientemente sensible como para que sean el menor número posible de C.P.H. los que queden sin reconocer. La especificidad de la prueba no necesita ser tan alta pues sobre un número de positividades más restringido se pueden emplear pruebas más específicas. Estas cualidades de la prueba de rastreo son exigibles aún cuando nos refiramos a poblaciones más concretas de alto riesgo, tales como los cirróticos, los portadores crónicos de HBs Ag, hemocromatosis o porfiria cutánea tarda.

Entre las pruebas utilizadas en estudios en masa de la población figura a la cabeza la determinación en sangre de la AFP. Estudios de esta naturaleza se han realizado en China y Sudáfrica. El rendimiento en ambos casos ha sido muy diferente. En Sudáfrica se han sometido a esta prueba dos colectivos de trabajadores, cada uno de ellos de 9.000 personas (655, 656). En uno de esos estudios no se detectó ningún C.P.H. asintomático; en el otro solo 3 pero de éstos, en 2 se hallaba el tumor avanzado y no era resecable. La experiencia china es muy diferente (657-659). En cada caso se determinó la AFP en colectivos de hasta 840 millones de habitantes y se descubrieron varios cientos de pacientes con C.P.H.. El 30-50% de esos enfermos eran asintomáticos y la supervivencia a los 2 o 3 años osciló entre el 50 y el 70%.

Las razones de las discrepancias entre ambos estudios hay que buscarlas, además de en diferente número de sujetos explorados, en la diferente dinámica y agresividad de los tumores en Sudáfrica. En este último país el H.P.Ca es más indiferenciado (77), crece más rápido (660) y es más frecuentemente multifocal.

La experiencia en Japón tampoco es muy positiva. OKUDA et al. (661) hallaron aumentos bruscos de la AFP en cirróticos sin C.P.H., mientras que en tumores pequeños era negativa, aún determinada con los métodos más sensibles (662). KUBO et al. (663) concluyeron que la AFP no era suficiente para la detección temprana del tumor y que cuando se producía el aumento brusco su tamaño ya superaba el límite de los 5 cms. A conclusiones similares llegaron OBATA et al. (664). OKA et al. (665) mencionan cómo en 24 H.P.Ca. descubiertos por ultrasonografía hallaron tasas de AFP inferiores a los 100 ug/ml. en 8 de 12 pacientes con H.P.Ca. de diámetro menor de 2 cms. La sensibilidad de la medición de la AFP en la detección del H.P.Ca. temprano ha sido analizada por diversos grupos. KUDO et al. (509) la tasan en el 13%, EBARA et al. (666) en el 13.7% y YAMAGUCHI et al. (667) en el 34%. Tan solo KANEMATSU et al (564) dicen encontrar positividad de esta prueba en el 75% de los H.P.Ca. de menos de 2 cms. de diámetro.

Otros muchos marcadores del H.P.Ca. han sido utilizados en la detección precoz de este tumor (inhibición

de la adherencia leucocitaria, ferritina, isoenzimas, elastasa I, des-gamma-carboxiprotrombina, etc.) sin que hasta ahora dispongamos de uno que haya mostrado su valor en la detección del cáncer temprano.

Ante positividades de la AFP en población asintomática se debe recurrir a otras pruebas más específicas. Estas suelen ser más costosas y no pocas veces gravadas con algún riesgo. No obstante, éstos pueden ser corridos bajo la justificación del dato positivo de la AFP. Hasta la llegada de la ultrasonografía y otras nuevas técnicas modernas, el diagnóstico morfológico del C.P.H. se intentaba realizar mediante la gammagrafía hepática, sin embargo esta técnica, como ya hemos mencionado, es poco sensible y específica, en especial en el reconocimiento del C.P.H. de pequeño tamaño o temprano (668, 669). La arteriografía celiaca es un método de mucha mayor sensibilidad que la gammagrafía. Aporta cambios vasculares muy específicos (669, 670), sin embargo su presencia en los tumores más pequeños no está garantizada. Tan solo la mancha tumoral es sensible, motivo por el cual se ha intentado incrementar el rendimiento de la técnica mediante la infusión continua intraarterial del contraste (580, 581). Si bien es cierto que de esta manera se logran detectar pequeños H.P.Ca. también lo es que imágenes similares pueden hallarse en nódulos cirróticos de regeneración (671).

El CT (538, 672) y la resonancia magnética (RMN) no

superan en sensibilidad a la arteriografía, si bien es cierto que los riesgos de esas técnicas son casi nulos y su aceptación mayor. KBARA et al.(673) detectaron mediante RNM 1 de 3 H.P.Ca. de menos de 2 cms. de diámetro y 8 de 9 H.P.Ca. de 2 a 2.9 cms. de diámetro.

Recientemente se han observado buenos resultados en la detección de H.P.Ca. de tamaño tan pequeño como 3 mm. mediante la inyección intraarterial de lipiodol seguido del CT. Mientras que las células no tumorales se desprenden rápidamente del lipiodol, no ocurre así con las tumorales. Estas lo retienen durante una a dos semanas, de manera que los pequeños focos tumorales pueden ser fácilmente evidenciables en el CT (540-543). Si bien estas técnicas son muy sensibles, el rendimiento diagnóstico se halla ensombrecido por el hecho de que su especificidad decrece. Lesiones tan frecuentes en el hígado normal como los hemangiomas, pueden originar imágenes similares, hasta el punto de que se han referido resecciones hepáticas por lesiones de esa naturaleza confundidas con C.P.H. Se ha mencionado que la RNM puede ayudar a diferenciar el C.P.H. del hemangioma (673, 674)

La mayoría de las cualidades exigibles a una prueba para el diagnóstico temprano del C.P.H. las reúne la ultrasonografía. Carece de riesgos, es sencilla, aceptada, sensible y relativamente específica. Su precio no es excesivo, no obstante es lo suficiente como para no disponer

del número de ecógrafos y de personal experto que exige el estudio en masa de la población general. A pesar de ello, su empleo rutinario y periódico en población de alto riesgo de C.P.H. es posible y de alto rendimiento. Esta experiencia se ha recogido ya en diversos países orientales entre pacientes con hepatopatía crónica y portadores del HBs Ag. WANG et al. (675) descubren un C.P.H. en el 3.9% de los pacientes, SHEU et al. (565) lo hacen en el 2.8% e ITAYA et al. (676) en el 1.1%. OKA et al. (665) siguieron a 160 cirróticos mediante ultrasonografía cada 3 meses y comprobaron la aparición de un C.P.H. en 24 de ellos a lo largo de 3 años (7.5% anual). De estos tumores, 12 eran inferiores a 2 cms. (2.5%/año). La sensibilidad del ultrasonido es de las más altas. SHINAGAWA et al. la tasan en el 92.2% (330), KUDO et al. (509) en el 94% y YAMAGUCHI et al. (667) en el 62%. Además, esta técnica ha permitido investigar la dinámica de crecimiento del tumor. WANG et al. (675) comprobaron que el tiempo de duplicación fue de 97 ± 52 días y concluyeron que el estudio ultrasonográfico debe ser realizado cada 4 a 5 meses en los sujetos con alto riesgo de C.P.H. Los estudios de otros, sin embargo, han mostrado que la velocidad de crecimiento de estos tumores es muy variable (677) y que puede tardar entre 10 meses y 10 años para alcanzar un diámetro de 10 cms. (678). De estos estudios se ha concluido que un tumor pequeño no equivale a un tumor temprano pues los hay que tardan 4 años en alcanzar los 2 cms. mientras que otros lo logran en

solo 3 meses (678).

Tras el análisis de las características de las diferentes opciones diagnósticas, parece que las más recomendables son la medición de las tasas séricas de AFP y la ultrasonografía periódica (679) aproximadamente cada 6 meses, única manera de poder detectar los tumores cuando aún están en un estadio resecable con probabilidades de curación. A esta pauta han de ser sometidos todos los cirróticos, en especial los hombres y los portadores del HBs AG en condiciones de soportar una hepatectomía. Dada la frecuencia con que en nuestra serie figuran los H.P.Ca. carentes del HBs Ag y de todo tipo de marcador, en nuestra opinión esa vigilancia debe hacerse a todo tipo de cirrótico.

VI) CONCLUSIONES

El presente estudio tenía como objetivos:

- 1.-Conocer la prevalencia e incidencia del Cáncer Primitivo de Hígado (C.P.H.) en nuestro medio.
- 2.-Analizar los factores etiológicos que pueden haber jugado algún papel en su desarrollo.
- 3.-Determinar sus formas de presentación clínica.
- 4.-Valorar la utilidad de los diferentes métodos diagnósticos.
- 5.-Determinar su pronóstico.

Con este fin hemos estudiado prospectivamente 253 pacientes diagnosticados de C.P.H. (186 hepatocarcinomas; 10 colangiocarcinomas; 1 angiosarcoma; 1 rhabdomyosarcoma y 55 sin filiación histológica pero que probablemente eran hepatocarcinomas). Ciento noventa y nueve eran hombres y 54 mujeres y sus edades oscilaron entre los 18 y los 87 años (media 60 ± 10 años).

De nuestro estudio concluimos:

1.-La incidencia media ha sido de 3 ± 0.87 C.P.H./100.000 habitantes/año aunque ha oscilado mucho, entre 1.75/100.000 h./año en 1.981 y 5.15/100.000 h./año en 1.976. Esta incidencia figura entre las altas de los países occidentales, pero es muy inferior a la de los países del tercer mundo.

2.-La prevalencia del C.P.H. en autopsia alcanzó los 51 C.P.H./1.000 autopsias, muy superior a la que se halla en otros países, incluidos los del tercer mundo. Cuando esta prevalencia la referimos al número de tumores malignos hallados en autopsia encontramos que esa prevalencia es la propia de los países de alto riesgo (16.5 ± 8.1 C.P.H./100 tumores malignos). Con independencia de que estas cifras estén indicando una gran frecuencia de este tumor en nuestro medio, pensamos que están distorsionadas por existir una selección involuntaria de pacientes con C.P.H. para autopsia.

3.-En contra de lo esperado, no hallamos evidencias claras de que la prevalencia de este tumor esté aumentando.

4.-Al igual que en otras series, comprobamos la predilección del C.P.H. por el hombre, sin embargo, esta preferencia se limitaba al Hepatocarcinoma (3.89:1) y no al Colangiocarcinoma (1:1).

5.-El análisis de los factores etiológicos asociados al C.P.H. nos mostró una alta prevalencia de etilismo (70.3%) que era especialmente alta en casos de H.P.Ca. (97.8%). Las causas de esa asociación no están esclarecidas pero probablemente se debe al papel cocarcinogénico del etanol.

6.-En nuestra serie no hallamos bases firmes para mantener que la infección crónica por el virus de la hepatitis B haya jugado un papel etiológico mayor, si bien tampoco lo descartamos. El estado de portador crónico de HBs Ag lo encontramos solo en el 14.3% de los casos y en un 33.3% de los C.P.H. no detectamos ningún tipo de marcador viral.

7.-La cirrosis hepática la encontramos asociada al C.P.H. en el 79.8% de los casos. Esta asociación fue menos manifiesta en el caso del Colangiocarcinoma (50%).

8.-La prevalencia del C.P.H. en la cirrosis hepática fue del 13%. Esta fue similar en todos los grupos etiológicos, excepto en los cirróticos porfíricos en quienes fue especialmente alta. En la Cirrosis Biliar Primaria fue del 11.1%, en la Hemocromatosis del 13% y en la Porfiria Cutánea Tarda del 26.1%. Atribuimos a la secuencia necrosis/regeneración el riesgo elevado de desarrollo del C.P.H.

9.-El 77.5% de los pacientes fueron diagnosticados en vida. La sintomatología se remontaba habitualmente (67.6%) a

menos de 3 meses y en el 90.9% a menos de un año.

10.-Las formas de presentación clínica del tumor fueron:

10.1.-En el 7.9% se trataba de un hallazgo inesperado.

10.2.-En el 31.6% como descompensación ascítica de una cirrosis clínicamente evidente.

10.3.-En otro 9.5% como ascitis pero sin evidencias clínicas de cirrosis hepática.

10.4.-En el 45.8% los pacientes aquejaban dolor abdominal que frecuentemente se acompañaba de hepatomegalia tumoral (52.6%).

10.5.-Formas de presentación clínica más rara fueron el hemoperitoneo (2.7%) y las metástasis (2.3%).

11.-La sensibilidad por el C.P.H. de pruebas analíticas séricas tales como la fosfatasa alcalina, la bilirrubina, la GGT y la LDH fue baja y osciló entre el 60 y el 70%. También fue baja la medición de la alfa-fetoproteína (AFP) sérica determinada por inmunodifusión (45.3%). Sin embargo, el 100% de los C.P.H. estudiados tenían tasas de AFP superiores a los 150 ng/ml. En ausencia de hemocromatosis, la ferritina sérica fue una prueba de elevada sensibilidad y especificidad por este tumor. Por el contrario, los índices de utilidad diagnóstica de la beta-2-microglobulina y de la alfa-1-antitripsina fueron bajos.

12.-En casos aislados se presentaron síndromes potencialmente paraneoplásicos: Hipercalcemia (1 caso); Hipoglucemia sintomática (1 caso); Hiperlipemia (3 casos); Gammapatía monoclonal (2 casos); Porfiria cutánea tarda (1 caso).

13.-La sensibilidad diagnóstica de la gammagrafía hepática estática, de la ultrasonografía y de la tomografía axial computadorizada (TAC) fue del 52.8, 65.8 y del 52% respectivamente. La sensibilidad de estas técnicas para detectar una lesión hepática focal fue en todos los casos superior (67.4%, 81.6% y 76%, respectivamente).

14.-De gran sensibilidad (87.5%) y especificidad por el C.P.H. fue la laparoscopia, la biopsia laparoscópica (82.6%), la citología obtenida por punción ecográfica con aguja fina (90%) y la arteriografía hepática (88.6%).

15.-Muy pocos pacientes recibieron tratamiento específico, en todos ellos quirúrgico.

16.-El pronóstico del tumor ha sido malo. La supervivencia media fue solo de 85.5±118 días y solo un 3.7% de ellos vivían un año tras el diagnóstico.

No hallamos que la supervivencia fuera influida significativamente por el tipo histológico del tumor ni por la presencia de una cirrosis asociada, la positividad de la

AFP, el sexo o la edad superior a 60 años. Por el contrario, sí reconocimos que el pronóstico era significativamente peor cuando la bilirrubinemia superaba los 3 mg/dl en el momento del diagnóstico, la existencia de un estilismo superior a los 80 gr/día, el grado de insuficiencia hepática y el estadio evolutivo del tumor.

VII) RESUMEN

El Cáncer Primitivo de Hígado es el tumor maligno más numeroso en el mundo. En países del tercer mundo adquiere proporciones epidémicas; a pesar de ello, en España y otros países occidentales se le ha considerado relativamente raro. El interés por este tumor está creciendo en las últimas décadas. El presente estudio está destinado a conocer su prevalencia e incidencia en nuestro medio, a analizar los factores etiológicos que pueden haber intervenido en su aparición, determinar sus formas de presentación y la utilidad de las diferentes pruebas diagnósticas y a conocer su pronóstico. Para ello estudiamos 253 pacientes con este tipo de tumor (186 hepatocarcinomas, 10 colangiocarcinomas, 1 angiosarcoma, 1 rhabdomyosarcoma y 55 sin filiación histológica). El diagnóstico de los casos sin estudio anatomopatológico se estableció sobre la existencia de una lesión hepática focal asociada a una tasa de alfa-fetoproteína positiva o superior a 500 ng/ml. Nuestro estudio nos mostró que la incidencia de este tumor en nuestro medio es de $3 \pm 0.87/100.000$ habitantes/año y que su prevalencia en el material de autopsia fue superior a la que se refiere en los países con alto riesgo. Esta alta prevalencia se

encuentra tanto cuando se refiere al número total de autopsias como cuando se hace al número de tumores malignos o de cirrosis hallados en autopsias. No descubrimos evidencias claras de que la incidencia del tumor haya aumentado en estos años. Se trata de un tumor que afecta preferentemente al hombre (3.89:1), con edad media en los 60±10 años, asociado habitualmente a la cirrosis hepática (79.8%). Cualquier tipo de cirrosis parece predisponer al C.P.H., aunque este riesgo fue mayor en los porfíricos. Entre los factores etiológicos asociados, además de los mencionados, destaca el estilismo (70.3%). El papel del virus de la hepatitis B es menos evidente, pues solo el 14.3% eran portadores del HBsAg. Las formas de presentación más comunes fueron el dolor abdominal por hígado tumoral (45.8%) o la descompensación ascítica de una cirrosis (31.6%). Menos frecuente fue la ascitis sin signos de cirrosis, el hemoperitoneo espontáneo, las metástasis o el hallazgo exploratorio inesperado. Solo en casos aislados encontramos síndromes potencialmente paraneoplásicos.

Las llamadas "pruebas de función hepática" fueron de escasa utilidad diagnóstica y la alfa-fetoproteína determinada por inmunodifusión fue de baja sensibilidad. En todos los casos determinados por RIA estaba elevada (>100ng/ml). La beta-2-microglobulina y la alfa-1-antitripsina fueron poco sensibles y específicas. Por el contrario, tasas altas de ferritina sérica fueron sensibles y

relativamente específicas para este tumor. La sensibilidad de la gammagrafía estática fue baja y la de la ultrasonografía fue tan solo del 65.8% para el C.P.H. y del 81.6% para lesiones focales. Algo menor fue la sensibilidad de la tomografía axial computadorizada (52 y 76% respectivamente). La laparoscopia fue una técnica muy sensible y específica para el diagnóstico de este tumor (87.5%); lo mismo ocurrió con la biopsia hepática laparoscópica (82.6%), la citología (90%) y la arteriografía hepática (88.6%). El pronóstico de la enfermedad fue muy malo (supervivencia media: 85.5 ± 118 días) y solo casos aislados vivieron más de 1 año. Entre los factores que modificaron significativamente el pronóstico figuran la tasa de bilirrubinemia superior a 3 mg/dl, el estilismo, el grado de insuficiencia hepatocelular y el estadio del tumor en el momento del diagnóstico.

VIII) BIBLIOGRAFIA

- 1.-ROKITANSKY C. A manual of Pathological Anatomy. Vol.II. Philadelphia. Blanchard & Lea. 1853.
- 2.-HEERHEIMER G. Lebergewächse. En:"Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie". Tomo 5/1. Leber Verlag V. Julius Springer. Berlin. 1940.
- 3.-HANSEMAN D. Über den primären Krebs der Leber. Berl. Klin. Wchschr. 27:353-356, 1.890.
- 4.-EGGEL H. Über das primären Karzinom der Leber. Beit. Z. Path. Anat. u.z. allg. Path. 30:506-604, 1.901.
- 5.-YAMAGIWA K.-Zur Kenntnis des primären parenchymatösen Leberkarzinoms ("Hepatoma"). Virchows Arch. J. Path. Anat. 206:437-467, 1.911.
- 6.-LEEVEY CM, TYGSTUUP N. Standardization of nomenclature, diagnostic criteria and diagnostic methodology for diseases of the liver and biliary tract. S. Kerger. Basel. 43-49, 1.976.
- 7.-EDMONDSON HA. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Atlas of tumor pathology. Section 7, Fas 25, Nat. Med. Sci. Nat. Res. Council. Washington DC. 32-80, 1.958.
- 8.-EDMONDSON HA, CRAIG JR. Neoplasms of the liver. En: L. Schiff, ER. Schiff (Eds.) Diseases of the liver. JB. Lippincott Company. Philadelphia. 1109-1158, 1.987.
- 9.-UCHIDA T.-Histopathologic study of hepatocellular carcinoma and its relation to pathological changes of noncancerous areas and infection of hepatitis B virus. Nichon Univ. J. Med. 20:121-138, 1.978.
- 10.-KUMANO H, SONODA T, HASHIMOTO H, ENJOJI M. Hepatocellular carcinoma with osteoclast-like giant cells. Cancer. 54:837-842, 1.984.
- 11.-OMATA M, PETERS EL, TATTER D. Sclerosing hepatic carcinoma: relationship to hypercalcemia. Liver 1:33-49, 1.981.
- 12.-HADGSON HJF.-Fibrolamellar cancer of the liver. J.

Hepatology. 5:241-247, 1.987.

- 13.-STEINER PE. Carcinoma of liver in the United States. Acta Unio Int. Contra Cancerum. 13:628-638.
- 14.-Cancer Incidence in Sweden 1.967. The Cancer Registry. National Board of Health. Published 1.970.
- 15.-BENGMARK S, BÖRJESSON B, HAFSTRÖM L. The natural history of primary carcinoma of the liver. Scand J. Gastroent. 6:351-355, 1.971.
- 16.-COSTIN C, STEINITZ R. Primary liver carcinoma in Israel. Israel J. Med. Sci. 7:1471-1474, 1.971.
- 17.-MOGENA H. Memoria del VI Congreso Panamericano de Gastroenterología. Caracas. 1.958.
- 18.-LUNA G, FLORENCE L, JOHANSEN K. Hepatocellular carcinoma. A 5 year institutional experience. Am. J. Surg. 149:591-594, 1.985.
- 19.-KEW MC, GEDDES EW. Hepatocellular carcinoma in rural Southern African blacks. Medicine. 61:98-108, 1.982.
- 20.-YU SZ.-Epidemiology of primary liver cancer. En: Tang ZY (Ed.) "Subclinical hepatocellular carcinoma" Beijing China: China Academic Publishers. 189-211, 1.985.
- 21.-Department of Health and Welfare. Annual Report of Demographic Statistics in Japan. 1.985. Tokyo. Japan. Health and Welfare. Statistics Association. 54-58, 1.986.
- 22.-BERMAN C. Primary carcinoma of the liver in the Bantu races of South Africa. S. Afr. J. Med. Sci. 5:54-72, 1.940.
- 23.-SCHUPBACH HJ Jr, CHAPPELL RB. Primary carcinoma of the liver. Arch. Intern. Med. 89:436-444, 1.952.
- 24.-HIGGINSON J. The geographical pathology of primary liver cancer. Cancer Res. 23:1624-1633, 1.963.
- 25.-BEASLEY RP, HWANG LY. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. Seminars in Liver Dis. 4:113-121, 1.984.
- 26.-ALCÁCER GARCÍA J, MARTÍNEZ TELLO F. Rabdomiosarcoma primario de hígado. Patología. 10 (Supl. Extra) 231-236, 1.977.
- 27.-GIBSON JB, SOBIN LH. Histological typing of tumors of the

- liver. Biliary tract and pancreas. International histological classification of tumours No 20. World Health Organization. Geneve. 1.978.
- 28.-CRAIG JR, PETERS RL, EDMONDSON HA, OMATA M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumour of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. *Cancer*. 46:373-379, 1.980.
- 29.-HODGSON HJF. Fibrolamellar cancer of the liver. *J. Hepatology*. 5:241-247, 1.987.
- 30.-KOSS LG, NOYKE S, OLSZEWSKI A. Aspiration cytologic interpretation and histologic basis. Igaku-Shoin. New York. 1.984.
- 31.-GOLLIN FF, SIMS SL, CAMERON JR. Liver scanning and liver function tests. *J.A.M.A.* 187:111-116, 1.964.
- 32.-SOLIS HERRUZO JA. Atlas de diagnóstico diferencial laparoscópico. Editorial Paz Montalvo. Madrid. 1.975.
- 33.-KIDO C. Primary liver cancer. Angiography and scintigraphy. *Aust. Radiol.* 19:129-139, 1.975.
- 34.-WALTER E, BLUM HE, OFFENSPERGER WB, ZESCHNICK CH, OFFENSPERGER S, GEROK W. Spot-blot hybridization assay for the detection of hepatitis B virus DNA in serum: Factors determining its sensitivity and specificity. *Hepatology*. 7:557-562, 1.987.
- 35.-GAJDOS A, GAJDOS-TÖRÖK M. Porphyrines et porphyries. *Biochemie et clinique*. Paris. Masson. 212-220, 1.969.
- 36.-BOLTI G, RIMINGTON C, TATE EC, THOMAS G. An investigation of porphyria cutanea tarda. *Quart. J. Med.* 27:1-17, 1.958.
- 37.-DAY RS, ENRIQUEZ DE SALAMANCA R, EALES L. Quantitation of red cell porphyrins by fluorescence scanning after thin layer chromatography. *Clin. Chim. Acta.* 89:25-34, 1.978.
- 38.-ROITT IN, DONIACH D. Immunofluorescent tests for the detection of autoantibodies. *Immunological techniques*. World Health Organization. Geneve. 1.970.
- 39.-AGUSTIN DE AGUSTIN P, LOSTALE F, PEREZ BARRIOS A, AZUA BLANCO J. Citología por punción aspiración con aguja fina de riñón: nuestra experiencia en 105 casos. *Citología*. 9:1-9, 1.987.
- 40.-BERGER LA. "Aspiration cytology" En: J. Dooley, R. dick,

- M. Viamonte, S. Sherlock (Eds.). "Imaging in hepatobiliary disease" Blackwell Sci. Publ. Oxford. 199-202, 1.987.
- 41.-LOOK D, DOSS M. Fluorescence and biochemical findings in liver biopsies in chronic hepatic porphyrias. En: Porphyrins in Human Diseases. M. Doss (Ed.) Karger. Basel. 325-327, 1.976.
- 42.-SELDINGER SI. Catheter replacement of a needle in percutaneous angiography: A new technique. Acta Radiol. 39:368-376, 1.953.
- 43.-CARRASCO JL. El método estadístico en la investigación médica. Editorial Ciencia 3. Madrid. 1.983.
- 44.-CORTES JM. Carcinoma hepatocelular y virus de la hepatitis B. Gastroenterol. Hepatol. 9:92-99, 1986.
- 45.-ZUBIRI A. Cancer incidence in Zaragoza, Spain. En: J. Waterhouse, C. Muir, P. Correa, J. Powell. (Eds.) "Cancer incidence in five continents" Vol. III Lyon. IARC Scient. Publ. n° 15. 364-367, 1.976.
- 46.-LIN TM, TSU WT, CHEU CJ. Mortality of hepatoma and cirrhosis of liver in Taiwan. Br. J. Cancer. 54:969-976, 1.986.
- 47.-KEW MC. Hepatocellular cancer in Southern Africa. En: H. Remmer, HM. Bolt, P. Bannasch, H. Popper. (Eds.) "Primary liver Cancer" MTP Press Ltd. 179-183, 1.978.
- 48.-WEISS W, HANAK H. Primary liver carcinoma in Austria. En: H. Remmer, HM. Bolt, P. Bannasch, H. Popper. (Eds.) "Primary liver Cancer" MTP Press Ltd. 145-147, 1.978.
- 49.-YAMANE S. Statistical and pathological studies of fifty seven primary liver cancer at Kynsyu University School of Medicine. Tr. Soc. Path. Jap. 8:544-556, 1.917.
- 50.-MORI W. A study of the metastasis of hepatoma. Tr. Soc. Path. Jap. 45:224-231, 1.956.
- 51.-KOJIRO M. Pathological studies on primary carcinoma of the liver. Kurume. Med. J. 18:205-209, 1.971.
- 52.-BRAILSKI CHR. Primary liver carcinoma in Bulgaria. En: H. Remmer, HM. Bolt, P. Bannasch, H. Popper. (Eds.) "Primary liver Cancer" MTP Press Ltd. 137-139, 1.978.
- 53.-OHLSSON EGH, NORDEN JG. Primary carcinoma of the liver. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 64:430-435, 1.965.

- 54.-SIEVERS BV. Leberzirrhose und Leberkarzinom in 10 Jahren einer Prosektur. *Acta Hepatol. Gastroenterol.* 20:490-498, 1.973.
- 55.-PORTILLO DT, GOTTLIEB LS. Cirrhosis and hepatoma occurring at Boston City Hospital (1.917-1.968). *Cancer.* 32:458-462, 1.973.
- 56.-HERMOSILLA LM, RODRIGUEZ HH, GUTTMAN B, SAFFIE F. Cancer primitivo de hígado. *Rev. Med. Chile.* 78:600-608, 1.950.
- 57.-LOPEZ CORELLA E, RIDAURA SANZ D, ALBORES SAAVEDRA J. Primary carcinoma of the liver in mexican adults. *Cancer.* 22:678-682, 1.968.
- 58.-MIYAKE M. Primary hepatic cancer and liver cirrhosis in Japan. *Acta Un. Int. Cancer.* 17:892-898, 1.961.
- 59.-YING UY, MA CC, HSU UT, et al. Primary carcinoma of the liver. *Chinese Med. J.* 82:279-284, 1.963.
- 60.-MARTINEZ TELLO FJ. Liver tumors in Spain. En: H. Remmer, HM. Bolt, P. Bannasch, H. Popper. (Eds.) "Primary liver Cancer" MTP Press Ltd. 179-183, 1.978.
- 61.-MARTINEZ TELLO FJ, COLINA RUIZ-DELGADO F, PEREZ ATAIDE A. VIII. Tumores hepáticos, de vías biliares y páncreas exocrino. *Patología.* (Supl.) 145-172, 1.981.
- 62.-BOMBI JA, MARTI M, CARDESA A. Sobre la incidencia de hepatocarcinoma y cirrosis hepática. *Gastro-Hepatol.* 9:416, 1.986.
- 63.-VILASECA J, LOPEZ VIVANCOS J, ALLENDE E. ¿Aumenta realmente la incidencia del hepatocarcinoma? *Gastro-Hepatol.* 9:63-64, 1.986.
- 64.-HERNANDEZ GUIO C, MERONO E, OJEDA C, SARASA JL. Cancer primitivo de hígado con y sin cirrosis. Revisión de 50 casos. *Rev. Clin. Esp.* 135, 5:435-462, 1.974.
- 65.-BLANES A, ISPIZUA I, RAMON Y CAJAL S, MARTINEZ A. Estudio necrópsico de 30 casos de tumor hepático primitivo. *Rev. Clin. Esp.* 139:453-460, 1.975.
- 66.-DEL VILLAR A, MERINO J, ORTEGA F, RIVERA JM. Cancer primitivo de hígado en Vizcaya. Estudio necrópsico. *Rev. Clin. Esp.* 171:277-279, 1.983.
- 67.-BORDAS JM, BRUGUERA M, GASSULL MA, CINCA J, TERES J, RODES J. Valor de la exploración laparoscópica en el diagnóstico de los tumores malignos del hígado. *Med.*

Clin. 60:674-676, 1.973.

- 68.-PEREZ JIMENEZ F, CANO JM, SEGURA JM, HITA J, MUÑO J, ORTIZ VAZQUEZ J. Valor comparativo de la tomografía, laparoscopia, biopsia hepática dirigida, arteriografía selectiva y determinación de la alfa-fetoproteína en el diagnóstico del hepatocarcinoma. Rev. Clin. Esp. 138:113-124, 1.975.
- 69.-SAFRANY L. Die Laparoskopische Diagnose der primären Leberkarzinoms. Endoscopy. 2:213-216, 1.970.
- 70.-WITTMAN J. Peritoneoscopy. Akademia Budapest. 1966.
- 71.-KLEMM G. Die Klinische Bedeutung der Laparoskopie. Z. Ärztl Fortbild. 57:391-396, 1.963.
- 72.-WILDHIRT E. Bedeutung und Wert der Laparoskopie und gezielten Leberpunktion. Thieme Stuttgart. 1.964.
- 73.-SOLIS JA, MARTIN MA. Aspectos etiológicos del cáncer primitivo de hígado. Rev. Clin. Esp. 139:453-460, 1.976.
- 74.-MARTIN SCAPA M, SOLIS HERRUZO JA, COLINA F, MARTINEZ TELLO F. Valor de la laparoscopia en el diagnóstico del cáncer primitivo de hígado. Patología. (Supl. I) 10:247, 1.977.
- 75.-SUDUCA P, DUFFAUT M, RUMEAU JL, RIBET A. Association cirrhose et cancer. Apport de la laparoscopie et de la biopsie. Ann. Gastro. Hepatol. 8:579-588, 1.972.
- 76.-SYMEONIDIS A. Primary cancer of the liver in Greece. Pathol. Microbiol. 27:931-936, 1.964.
- 77.-STEINER P.E. Cancer of the liver and cirrhosis in Trans-saharan Africa and United States of America. Cancer. 13:1085-1091, 1.960.
- 78.-SHANMUGARATNAM K. Liver cancer and cirrhosis in Singapore. Acta Union Internat. Cancer. 17:898-907, 1.961.
- 79.-MAC SWEEN RNM. A clinicopathological review of 100 cases of primary malignant tumors of the liver. J. Clin. Pathol. 27:669-682, 1.974.
- 80.-LEE FI. Cirrhosis and hepatoma in alcoholics. Gut. 7:77-85, 1.976.
- 81.-MAC DONALD RA. Primary carcinoma of the liver. Arch. Intern. Med. 99:266-279, 1.957

- 82.-IHDE DC, SHERLOCK P, WINAWER SJ, FORTNER JG. Clinical manifestations of the hepatoma. *Amer. J. Med.* 56:83-91, 1.974.
- 83.-KANATA H, SHIMIZU Y, KOJIMA G, TANIGUCHI T, NISHIYAMA S. Retrospective study on the evaluation of diagnostic procedure for hepatoma in patients with cirrhosis of the liver. *Acta Gastroenterol.* 21:106-109, 1.974.
- 84.-HERRERA M, PEREZ TAMAYO R, URIBE S, SOSA R, OROZCO H. Cancer primario de hígado. Experiencia de 67 casos estudiados en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. *Rev. Invest. Clin.* 36, 2:103-107, 1.984.
- 85.-LIN RC, BONGARD FS. Hepatocellular carcinoma. Changing concepts in diagnosis and management. *Arch. Surg.* 119, 6:637-642, 1.984.
- 86.-LIN DY, LIAN YF, CHU LM. et al. Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic patients. A laparoscopic study of 92 cases in Taiwan. *Cancer.* 54:1466-1468, 1.984.
- 87.-HOMMA A. Clinicopathological studies of 127 patients with hepatocellular carcinoma. *Acta Hepatol. Jap.* 24, 9:989-997, 1.983.
- 88.-ZAMAN SN, JOHNSON RD, JOHNSON PJ. et al. Risk factors in development of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Prospective study of 613 patients. *Lancet.* 1:1337-1360, 1.985.
- 89.-OKUDA K, OMTSUKI T, OBATA H. et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer.* 56:918-928, 1.985.
- 90.-ATTALI P, PROD'HOMME S, PELLETIER G, PAPOZ L, BUFFET C, ETIENNE JP. Carcinomes hepato-cellulaires en France. Aspects cliniques, biologiques et virologiques chez 197 malades. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 9:396-402, 1.985.
- 91.-BERSOHN I, PURVES LR, GEDDES EW. Liver function tests in primary cancer of the liver in the Bantu. En "Liver Cancer" Lyon. *Int. Agent. Res. Cancer.* 158-167, 1.971.
- 92.-SHERESTHA SH, PAMARI SR, SHERESTHA S. Primary hepatocellular carcinoma in Nepal. *Tropical Gastroenterology.* 3, 3:156-160, 1.982.
- 93.-IRIE H, MORI W, DALMACIO CRUZ AE, GUIRNELLA EA.

- Hepatocellular carcinoma in the Philippines: A clinico pathological study of 150 cases. Jap. J. Cancer Res. (Gann). 76:297-300, 1.985.
- 94.-FARMI DC, SHIKES RM, MURAR PJ, SILBERBERG SG. Hepatocellular carcinoma in young people. Cancer 52:1516-1525, 1.983.
- 95.-KEW MC, POPPER H. Relationship between hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Sem. Liver Dis. 4, 2:136-146, 1.984.
- 96.-KEW MC, MACEROLLO P. Effect of age on the etiologic role of the hepatitis B virus in hepatocellular carcinoma in blacks. Gastroenterology. 94:439-442, 1.988.
- 97.-FERENCI P, DRAGOSICS B, MAROSI L, KISS F. Relative incidence of primary liver cancer in cirrhosis in Australia. Etiological considerations. Liver. 4:7-14, 1.984.
- 98.-NAGASUE N, YUKAYA H, HAMADA T. et al. The natural history of hepatocellular carcinoma. A study of 100 untreated cases. Cancer. 54:1461-1465, 1.984.
- 99.-VOGEL CL, ANTHONY PP, SADIKALI F, BARKER LF, PETERSON J. Hepatitis associated antigen and antibody in hepatocellular carcinoma. Results of a continuing study. J. Nat. Cancer Inst. 48:1583-1588, 1.972.
- 100.-NAGASUE N, ITO A, YUKAYA H, OGAWA Y. Androgen receptors in hepatocellular carcinoma and surrounding parenchyma. Gastroenterology. 89:643-647, 1.985.
- 101.-OHNISHI S, MURAKEMI T, MORIYAMA T, MITAMURA K, IMAWARI M. Androgen and estrogen receptors in hepatocellular carcinoma in the surrounding noncancerous liver tissue. Hepatology. 6:440-443, 1.986.
- 102.-EDMONDSON HAA, STEINER RE. Primary carcinoma of the liver, a study of 100 cases among 48.900 necropsies. Cancer. 7:462-469, 1.954.
- 103.-PARKER RGF. The incidence of primary hepatic carcinoma in cirrhosis. Proc. Roy. Soc. Med. 50:145-148, 1.957.
- 104.-TONG MJ, SUN S CH, SCHAEFFER BT, CHANG NK, LO KJ, PETERS RL. Hepatitis associated antigen and hepatocellular carcinoma in Taiwan. Ann. Intern. Med. 73:687-691, 1.971.
- 105.-HARDELL L, BENGTSSON NO, JONSSON V, ERIKSSON S, LARSSON

- LG. Aetiological aspects on primary liver cancer with special regard to alcohol, organic solvents and acute intermittent porphyria. An epidemiological investigation. Br. J. Cancer. 50:389-397, 1.984.
- 106.-YU MC, MACK T, HANISCH R, PETERS RL, HENDERSON BE, PIKE MC. Hepatitis, alcohol consumption, cigarette smoking and hepatocellular carcinoma in Los Angeles. Cancer Res. 43:6077-6079, 1.983.
- 107.-SCHMIDT W, POPHAM RE. The role of drinking and smoking in mortality from cancer and other causes in male alcoholics. Cancer. 47:1031-1041,1981.
- 108.-AUSTIN H, DELZELL E, GRUFFERMAN S, LEVINE R, MORRISON AS, STOLLEY PD, COLE P. A case-control study of hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus, cigarette smoking and alcohol consumption. Cancer Res. 46:962-966, 1.986.
- 109.-LIEBER CS, SEITZ HK, GARRO AJ, et al. Alcohol-relates diseases and carcinogenesis. Cancer Res. 39:2863-2886, 1.979.
- 110.-SCHWARZ M, BUCHMANN A, WIESBECK G, et al. Effect of ethanol on early stages in nitrosamine carcinogenesis in rat liver. Cancer Lett. 20:305-312, 1.983.
- 111.-TAKADA A, NEI J, TAKASE S, MATSUDA Y. Effects of ethanol on experimental hepatocarcinogenesis. Hepatology. 6:65-72, 1.986.
- 112.-PORTA EA, MERKELL N, DORADO RD. Chronic alcoholism enhances hepatocarcinogenicity of diethylnitrosamine in rats. A marginally methyl deficient diet. Hepatology. 5:1120-1125, 1.985.
- 113.-CAPEL ID, JENNER M, PINNOCK MH, et al. The effect of chronic alcohol intake upon the hepatic microsomal carcinogen-activation system. Oncology. 35:168-170, 1.978.
- 114.-LIEBER CS, GARRO A, LEO MA, MAK KM, WORNER T. Alcohol and cancer. Hepatology. 6, 5:1005-1019, 1.986.
- 115.-LIEBER CS, DE CARLI LM. Hepatic microsomal ethanol-oxidising system. In vitro characteristics and adaptive properties in vivo. J. Biol. Chem. 245:2505-2512, 1.970.
- 116.-ISHII H, JOLY JG, LIEBER CS. Effect of ethanol on the amount and enzyme activities of hepatic rough and smooth microsomal membranes. Biochem. Biophysica Acta. 291:411-

- 420, 1.973.
- 117.-MISRA PS, LEFEVRE A, ISHII H, et al. Increase of ethanol, meprobamate and pentobarbital metabolism after chronic ethanol administration in man and in rat. *Am. J. Med.* 51:345-351, 1.971.
- 118.-RUBIN E, BACCHIN P, GANG H, et al. Induction and inhibition of hepatic microsomal and mitochondrial enzymes by ethanol. *Lab. Invest.* 22:569-580, 1.970.
- 119.-GARRO AJ, SEITZ HJ, LIEBER CS. Enhancement of dimethylnitrosamine metabolism and inactivation to a mutagen following chronic ethanol consumption. *Cancer Res.* 41:120-124, 1.981.
- 120.-LIEBER CS, GARRO A, LEO MA, MAK KM, WERNER T. Alcohol and cancer. *Hepatology.* 6:1005-1019, 1.986.
- 121.-EMERY AE, DAUFORD N, ANAND R, et al. Arylhydrocarbon-hydroxylase inducibility in patients with cancer. *Lancet.* 1:470-472, 1.978.
- 121.-BASSENDINE MF. Alcohol -A major risk factor for hepatocellular carcinoma? *J. Hepatol.* 2:513-519, 1.986.
- 122.-FERNANDEZ CHECA JC, OOKHTENS M, KAPLOWITZ N. Effect of chronic ethanol feeding on rat hepatocytic glutathione. Compartmentation, efflux and response to incubation with ethanol. *J. Clin. Invest.* 80:57-62, 1.987.
- 123.-WOODHOUSE KW, WILLIAMS FM, MUTCH E, WRIGHT P, JAMES OFW, RAWLINS MD. The effect of alcoholic cirrhosis on the activities of microsomal aldrin epoxide-7-ethoxycoumarin-o-de-ethylase and epoxide hydrolase and on the concentrations of reduced glutathione in human liver. *Br. J. Clin. Pharmac.* 15:667-672, 1.983.
- 124.-NOVI AM. Regression of aflatoxin B₁-induced hepatocellular carcinomas by reduced glutathione. *Science.* 212:541-542, 1.981.
- 125.-OBE G, BECK B. Mutagenic activity of aldehydes. *Drug Alcohol Depend.* 4:91-94, 1.979.
- 126.-KINSELLA AR, RADMAN M. Tumor promoter induces sister chromatid exchanges: relevance to mechanisms of carcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 75:6149-6153, 1.978.
- 127.-NEWBOLD RF, WARREN W, MEDCALF ASC, et al. Mutagenicity of carcinogenic methylating agents is associates with a

- specific DNA modification. *Nature*. 283:596-599, 1.980.
- 128.-HARRIS AL, KARRAN P, LINDAHL T. O⁶-methylguanine DNA methyltransferase of human lymphoid cells: structural and kinetic properties and absence in repair-deficient cells. *Cancer Res.* 43:3247-3252, 1.983.
- 129.-GARRO AG, ESPINA N, FARINALLI F, et al. The effects of ethanol consumption on carcinogen metabolism and on O⁶-methylguanine transferase mediated repair of alkylated DNA. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 1.986.
- 130.-HISLOP WS, FOLLET EAC, BOUCHIER IAD, et al. Serological markers of hepatitis B in patients with alcoholic liver disease; a multicenter survey. *J. Clin. Pathol.* 34:1017-1019, 1.981.
- 131.-ORHOLM M, ALDERSHVILE J, TAGE-JENSEN V, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection among alcoholic patients with liver disease. *J. Clin. Path.* 34:1378-1380, 1.981.
- 132.-BRECHOT C, NALPAS B, COUROUCE A, et al. Evidence that hepatitis B virus has a role in liver cell carcinoma in alcoholic liver disease. *N. Engl. J. Med.* 306:1384-1387, 1.982.
- 133.-TSUKUME H, FUJIMOTO I, OSHIMA A. Estimation of risk for hepatocellular carcinoma among HBsAg carriers and heavy drinkers in Japan. *Acta Hepatol. Jap.* 27:1281-1289, 1.986.
- 134.-SHAFRITZ DA, SHOUVAL D, SHEERMAN HI, et al. Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 305:1067-1073, 1.981.
- 135.-OHNISHI K, IIDA S, IWAMA S, et al. The effect of chronic habitual alcohol intake on the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: relation to hepatitis B surface antigen carriers. *Cancer.* 49:672-677, 1.982.
- 136.-ROSELLE GA, MENDENHALL CL. Ethanol-induced alterations in lymphocyte function in the guinea pig. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 8:62-67, 1.984.
- 137.-VITALE JJ, GOTTLIEB LS. Alcohol and alcohol-related deficiencies as carcinogens. *Cancer Res.* 35:3336-3338, 1.975.
- 138.-FRIZZERA G, ROSAI J, DEHNER L, et al. Lymphoreticular

- disorders in primary immunodeficiencies: New findings based on up-to date histologic classification of 35 cases. *Cancer* 96:692-699, 1.980.
- 139.-BAIRD SM, BEATTIE GM, LANNOM RA, et al. Induction of lymphoma in antigenically stimulated athymic mice. *Cancer Res.* 42:189-206, 1.982.
- 140.-OHTA Y. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. En: K. Okuda, RL. Peters (Eds.) "Hepatocellular Carcinoma". J. Wiley. New York. 73-81, 1.976.
- 141.-WATERHOUSE JAH, MUIR C, CORREA P, et al. En:"cancer incidence in five continents". Vol.3. Lyons Intern. Agency. Res. Cancer. 1.977.
- 142.-LAROUZE B, LONDON WT, SAIMOT G, et al. Host responses to hepatitis B infection in patients with primary hepatic carcinoma and their families. *Lancet.* 2:534-538, 1.976.
- 143.-KEW MC, DESMYTER J, DE GROOTE G, FROSNER G, ROGGENDORF M, DEINHARDT F. Hepatocellular cancer in Southern African Blacks: HBeAg, Anti-HBe, IgM anti-HBc and others markers of hepatitis B. *Progr. Med. Virol.* 27:41-48, 1.981.
- 144.-BRECHOT C. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. HBV DNA status and its implications. *J. Hepatol.* 4:269-279, 1.986.
- 145.-DENISON EK, PETER RL, REYNOLDS TB. Familial hepatoma with hepatitis associated antigen. *Annals Intern. Med.* 74:391-394, 1.971.
- 146.-TONG MJ, WEINER JM, ASHCAVAI MW, et al. Evidence for clustering of hepatitis B virus infection in families of patients with primary hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 44:2338-2342, 1.979.
- 147.-ILARDI CF, YING YY, ACKERMAN LV, et al. Hepatitis B surface antigen and hepatocellular carcinoma in the People's Republic of China. *Cancer.* 46:1612-1616, 1.980.
- 148.-PEREZ BARRIOS A, COLINA RUIZ-DELGADO F, GALLEGO I, MARTINEZ TELLO FJ. Hepatocellular carcinoma. A study of 50 autopsy cases with detection of hepatitis B surface antigen in fixed tissues. *Path. Res. Pract.* 176:131-144, 1.983.
- 149.-GERBER MA, THUNG SN, POPPER H. Localization of fetal antigens in relation to HBeAg in hepatocytes. En: L. Bianchi, W. Gerok, K. Sickinger, GA. Stalder (Eds.)

- "Virus and the liver". Lancaster MTP Press Ltd. 203-208, 1.980.
- 150.-CHEU ML, GERBER MA, THUNG SN, THORNTON JC, CHUNG WK. Morphometric study of hepatocytes containing hepatitis B surface antigen. Am. J. Pathol. 114:217-221, 1.984.
 - 151.-ADEN DP, FOGEL A, PLOTKIN S. Controlled synthesis of HBsAg in a differentiated human liver carcinoma derived cell line. Nature. 282:615-616, 1.979.
 - 152.-MACNAB GM, ALEXANDER JJ, LECATSAS G. Hepatitis B surface antigen produced by a human hepatoma cell line. Br. J. Cancer. 34:509-515, 1.976.
 - 153.-BASSENDINE MF, ARBORGH BAH, SHIPTON N. Hepatitis B surface antigen and alpha-fetoprotein secreting human primary liver cell cancer in athymic mice. Gastroenterology. 79:528-532, 1.980.
 - 154.-MATSUIT T, TAKANO M, MIYAMOTO K, et al. Nude mice bearing human primary hepatocellular carcinoma that produces hepatitis B surface, core and e antigens, as well as desoxyribonucleic acid polymerase. Gastroenterology. 90:139-142, 1.986.
 - 155.-POPPER H, SHIH JWR, GERIN JL, et al. Woodchuck hepatitis and hepatocellular carcinoma. Correlation of histologic with virologic observations. Hepatology. 1:91-98, 1.981.
 - 156.-POPPER H, ROTH L, PURCELL RH, TENNANT BC, GERIN JL. Hepatocarcinogenicity of the woodchuck hepatitis virus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 84:866-870, 1.987.
 - 157.-CHISARI V. Structural and pathological consequences of overexpression of the hepatitis B virus large envelope polypeptide in transgenic mice. En: Liver Cell Carcinoma. Falk Symposium No 51. MTP Press. Lancaster (en prensa)
 - 158.-BRECHOT C, HADCHONEL M, SCOLTO J, et al. State of hepatitis B virus DNA in hepatocytes of patients with hepatitis B surface antigen-positive and negative liver diseases. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 78:3906-3910, 1.981.
 - 159.-HINO O, KITAGAWA T, SUGANO H. Relationship between serum and histochemical markers for hepatitis B virus and rate of viral integration in hepatocellular carcinoma in Japan. Int. J. Cancer. 35:5-10, 1.985.
 - 160.-FOWLER MJF, GREENFIELD C, CHU CM, et al. Integration of

- HBV-DNA may not be a prerequisite for the maintenance of the state of malignant transformation. An analysis of 110 liver biopsies. *J. Hepatol.* 2:218-229, 1.986.
- 161.-TUR KASPA R, BURK RD, LIEBERMAN HH, SHAFRITZ DA. Hepatitis B virus gene expression in relation to virus replication and HBV-DNA integration. *J. Hepatol.* 3(Suppl.):S25-S33, 1.986.
- 162.-YAGINUMA K, KABAYASHI M, et al. Analysis of integrated HBV sequences in human hepatoma and chronic active hepatitis tissues. En: *Molecular Biology of hepatitis. B. Viruses.* Cold. Spring Harbor Laboratory. 77A. 1.985.
- 163.-FUCHS K, HEBERGER C, ROGGENDORF M. Characterisation of HBV DNA and RNA in the hepatocellular carcinomas of Woodchucks. En: *Liver Cell Carcinoma. Falk Symposium No 51.* MTP Press. Lancaster (en prensa)
- 164.-MONDELLI M, NAUMOR N, EDDLESTON ALWF. The immunopathogenesis of liver cell damage in chronic HBV infection. En: *FV. Chasari (Ed.) Advances in Hepatitis Research.* New York: Mosson Publ. USA. 144-151, 1.984.
- 165.-SHAFRITZ DA, ROGLER CE. Molecular characterization of viral forms observed in persistent hepatitis infections, chronic liver disease and hepatocellular carcinoma in woodchucks and humans. En: *GN. Vyas, JL. Dienstag, JH. Hoofnagle (Eds.) Viral hepatitis and liver disease.* Grune and Stratton. New York. 225-243, 1.984.
- 166.-ROGLER CE, SHERMAN M, SU CY, et al. Deletion in chromosome 11p associated with a hepatitis B integration site in hepatocellular carcinoma. *Science.* 230:319-322, 1.985.
- 167.-DEJEAU A, SONIGO P, WAIN HOBSON S, TIOLLAIS P. Specific hepatitis B virus integration in hepatocellular carcinoma DNA through a viral base pair direct repeat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 81:5350-5354, 1.984.
- 168.-MORIARTY AM, ALEXANDRE H, LERNER RA, THORNTON GB. Antibodies to peptides detect new hepatitis B antigens: serological correlation with hepatocellular carcinoma. *Science:* 227:429-433, 1.985.
- 169.-IMAZEKI F, YAGINUMA K, OMATA M, OKUDA K, KOBAYASHI M, KOIKE K. RNA transcripts of hepatitis B virus in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 7:753-757, 1.987.
- 170.-KOSHY R, ZAHM M, HOFSCHEIDER PH. Transactivation by HBV: Implications for a role in hepatocarcinogenesis.

- En: Liver Cell Carcinoma. Falk Symposium No 51. MTP Press. Lancaster (en prensa)
- 171.-WALTER E, BLUM HE, MEIER P, et al. Absence of hepatitis B virus DNA in hepatocellular carcinoma in alcoholic cirrhosis. En: Liver Cell Carcinoma. Falk Symposium No 51. MTP Press. Lancaster (en prensa)
 - 172.-SCHIRMACHER P, DIENES M, WORSDORFER M, WEBER C, MEYER zum BUSCHENFELDER KH. The HBxAg of hepatitis B virus in hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis B. En: Liver Cell Carcinoma. Falk Symposium No 51. MTP Press. Lancaster (en prensa)
 - 173.-LAND H, PARADA LF, WEINBERG RA. Cellular oncogens and multiple carcinogenesis. Science. 222:771-778, 1.983.
 - 174.-BISHOP JM. Viral oncogenes. Cell. 42:23-28, 1.983.
 - 175.-HAYWARD WS, NEEL BG, ASTRIN SM. Activation of a cellular oncogene by promoter insertion in ALV-induced lymphoid leukosis. Nature. 290:475-480, 1.981.
 - 176.-PAYNE GS, BISHOP JM, VARMUS HE. Multiple arrangements of viral DNA and an activated host oncogene in bursal lymph mass. Nature. 295:209-212, 1.982.
 - 177.-SOLIS HERRUZO JA. Cancer primitivo de hígado. Rev. Clin. Esp. 179:225-228, 1.986.
 - 178.-MIRUSAWA H, TAIRA M, YAGINUMA K, KOBAYHASHI M, YOSHIDA E, KOIKE K. Inversely repeating integrated hepatitis B virus DNA and cellular flanking sequences in the human hepatoma-derived cell line hu SP. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 82:208-212, 1.985.
 - 179.-ZUCKERMAN AJ, HARRISON TJ. Hepatitis B virus chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Postgrad. Med. J. 63 (Suppl. 2):13-19, 1.987.
 - 180.-ROGLER CE, SHAFRITZ DA. HBV DNA integration and hepatocarcinogenesis. En: Liver Cell Carcinoma. Falk Symposium No 51. MTP Press. Lancaster (en prensa)
 - 181.-TROWBRIDGE R, PAGAN EA, DAVISON F, EDDLESTON ALWF, WILLIAMS R, FARZANEH F. Post-integration amplification of hepatitis B virus DNA sequences and amplification of c-myc locus in a human hepatic tumour. En: Liver Cell Carcinoma. Falk Symposium No 51. MTP Press. Lancaster (en prensa).
 - 182.-DEJEAU A, BRECHOT C, TIOLLAIS P, et al. Characterization

- of integrated hepatitis B viral DNA cloned from a human hepatoma and the hepatoma-derived cell line PLC/PRF/5. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 82:208-212, 1.985.
- 183.-NOWELL PC. Mechanism of tumor progression. Cancer Res. 46:2203-2207, 1.986.
- 184.-FARBER E. The multistep nature of cancer development. Cancer Res. 44:4217-4221, 1.984.
- 185.-FOULDS L. Tumor progression. Cancer Res. 17:355-356, 1.957.
- 186.-POPPER H, SHAFRITZ DA, HOOFNAGLE JH. Relation of the hepatitis B virus carriers state to hepatocellular carcinoma. Hepatology. 7:764-772, 1.987.
- 187.-POPPER H, GERBER MA, THUNG SN. The relation of hepatocellular carcinoma to infections with hepatitis B and related viruses in man and animals. Hepatology. 2:1S-9S, 1.982.
- 188.-LONDON WT, BLUMBERG BS. A cellular model of the role of hepatitis B virus in the pathogenesis of primary hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2:10S-14S, 1.982.
- 189.-FARBER E. The multistep nature of cancer development. Cancer Res. 44:4217-4221, 1.984.
- 190.-PIROVINO M, HEER M, JOLLER-HEMELKA HP, ALTORFER J, AKABIANITZ A, SCHMID M. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection. Analysis of 75 cases from Switzerland. Liver. 3:398-402, 1.986.
- 191.-RESNICK RH, STONE K, ANTONIOLI D. Primary hepatocellular carcinoma following Non-A, Non-B posttransfusion hepatitis. Dig. Dis. Sci. 28:908-911, 1.983.
- 192.-KIYOSAWA K, AKAHANE Y, NAGATA A, FURUTA S. Hepatocellular carcinoma after Non-A, Non-B posttransfusion hepatitis. Am. J. Gastroenterol. 79:777-781, 1.984.
- 193.-GILLIAM JH, GEISINGER KR, RICHTER JE. Primary hepatocellular carcinoma after chronic Non-A, Non-B posttransfusion hepatitis. Ann. Intern. Med. 101:794-795, 1.984.
- 194.-LEFKOWITZ JH, APFELBAUM TF. Liver cell dysplasia and hepatocellular carcinoma in Non-A, Non-B hepatitis. Arch. Pathol. Lab. Med. 111:170-173, 1.987.

- 195.-OHBAYASHI A, TANEKA S, OHTAKE H, et al. Clinico-epidemiological observations on relationship of blood transfusion to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Acta Hepatologica Jap.* 24:521-525, 1.983.
- 196.-OKUDA K, FUJIMOTO I, HANAI A, URNO Y. Changing incidence of hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer Res.* 47:4967-4972.1987.
- 197.-KEW M, FUJITA Y, TAKAHASHI H, COPPINS A, WANDS JR. Comparison between polyclonal and first and second generation monoclonal radio immunoassays in the detection of hepatitis B surface antigen in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 6:636-639, 1.986.
- 198.-RAIMONDO G, CRAXI A, LONGO G, et al. Delta infection in hepatocellular carcinoma positive for hepatitis B surface antigen. *Ann. Intern. Med.* 101:343-344, 1.984.
- 199.-CRONBERG S, HAUSSON BG, THERMOS M, MOESTRUP T, SOW AM. Hepatitis D (delta agent) in primary hepatocellular carcinoma and liver disease in Senegal. *Liver.* 4:275-279, 1.984.
- 200.-CHEU DS, LAI MY, SUNG JL. Delta agent infection in patients with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 4:502-503, 1.984.
- 201.-TOUKAU AU, OMAA A, ABU-EL-RUB, et al. The epidemiology and clinical outcome of hepatitis D virus (delta) infection in Jordan. *Hepatology.* 7:1340-1345, 1.987.
- 202.-SCHLIPKOTER U, FUCHS K, ROOS S, RASSBOFER R, ROGGENDORF M. Studies on chronic HDV infection and liver tumor development in Woodchucks. En: *Liver Cell Carcinoma. Falk Symposium No 51. MTP Press. Lancaster (en prensa).*
- 203.-PONZETTO A, FORZANI B, HELE C et al. Correlation between chronic delta hepatitis and hepatocellular carcinoma in the Woodchuck animal model. En: *Liver Cell Carcinoma. Falk Symposium No 51. MTP Press. Lancaster (en prensa).*
- 204.-HARRINGTON CI. Leser-trélat sign with porphyrie cutanea tarda and malignant hepatoma. *Arch. Derm.* 112:730-731, 1.976.
- 205.-KECKES K, BARKER DJ. Malignant hepatoma associated with acquired cutaneous porphyria. *Arch. Derm.* 112:78-82, 1.986.
- 206.-TIO TH, LAIJNSE B, JARRET A, RIMINGTON C. Acquired

- porphyria from a liver tumor. Clin. Sci. 16:517-525, 1.957.
- 207.-WADDINGTON RT. A case of primary liver tumor associated with porphyria. Br. J. Surg. 59:653-654, 1.972.
- 208.-PACKE GE, CLARKE CWF. Is porphyria cutanea tarda a risk factor in the development of hepatocellular carcinoma? Oncology. 42:44-47, 1.985.
- 209.-KORDAK V. Frequency of occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with porphyria cutanea tarda in long-term follow up. Neoplasma. 19:135-139, 1.972.
- 210.-SOLIS JA, BETANCOR P, CAMPOS R, et al. Association of porphyria cutanea tarda and primary liver cancer: Report of ten cases. J. Dermatol. 9:131-137, 1.982.
- 211.-HURST EW, PAGET GE. Protoporphyrin, cirrhosis and hepatomata in the liver of the mice given griseofulvin. Br. J. Dermatol. 75:105-112, 1.963.
- 212.-SMITH AG, CABRAL JR. Liver-cell tumors in rats fed hexachlorobenzene. Cancer Letters. 11:169-172, 1.980.
- 213.-SCHMIDT H, SNITKER G, THOMSEN K, LINTRUP J. Erythropoietic protoporphyria: clinical study based on 29 cases in 40 families. Arch. Derm. 110:58-64, 1.974.
- 214.-KNIFFEN JC. Protoporphyrin removal in intrahepatic porphyria. Gastroenterology. 58:1027A, 1.970.
- 215.-LITHNER F, WETTERBERG L. Hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria. Acta Med. Scand. 215:271-274, 1.984.
- 216.-BELCHER RJ, SMITH SG, NICHOLSON DC, WILLIAMS R. Study of porphyrins present in hepatoma tissue. Biochem. J. 119:16-18, 1.970.
- 217.-AMMANN RW, MULLER E, BANSKY J, et al. High incidence of extrahepatic carcinomas in idiopathic hemochromatosis. Scand J. Gastroent. 15:733-736, 1.980.
- 218.-VITERI A, VERNACE SJ, SCHAFFNER F. Extrahepatic malignancy in chronic liver disease: report of six cases. Gastroenterology. 71:1075-1078, 1.976.
- 219.-BRADBERRY R, BAIN C, SISKIND V, et al. Cohort study of internal malignancy in genetic hemochromatosis and other chronic non alcoholic liver diseases. J. Natl. Cancer Inst. 75:81-84, 1.985.

- 220.-NIEDERAN C, FISCHER R, SONNENBERG A, STREMMEL W, TRAMPISCH HJ, STROHMMEYER G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. N. Engl. J. Med. 313:1256-1262, 1.985.
- 221.-BONFORD A, WALKER RJ, WILLIAMS R. Treatment of iron overload including results in a personal series of 85 patients with idiopathic haemochromatosis. In: H. Kief (Ed.) "Iron metabolism and its diseases". Excerpta Medica. Amsterdam. 324, 1.975.
- 222.-MIYAJI T. Pathological studies on hepatoma in recent ten years. Acta Hepatol. Jap. 1:17-20, 1.960.
- 223.-ERVASTI J. Primary carcinoma of the liver. Acta Chir. Scand. Suppl. 334, 1-4, 1.964.
- 224.-GLENERT J. Primary carcinoma of the liver. A report-postmortem study of 104 cases. Acta Path. Microbiol. Scand. 64:430-436, 1.965.
- 225.-CHLEBOWSKI RT, TONG M, WEISSMAN J, et al. Hepatocellular carcinoma. Diagnostic and prognostic features in North American Patients. Cancer 5, 12:2701-2706, 1.984.
- 226.-KEW MC. The American Association for the Study of liver diseases. Postgraduate Course. "Advances in hepatobiliary diseases seen in practice" Chicago, Illinois. October 25-26, 1.987.
- 227.-MIYAJI T. Statistical observation of hepatocellular carcinoma and cirrhosis of the liver in autopsy material. Kanzo. Igaku-shoin. 702, 1.972.
- 228.-LEHMAN FG. Epidemiologie und diagnostik des primären leberzellcarcinoma. Internist. 14:274-278, 1.973.
- 229.-MELIA WM, JOHNSON PJ, NEUBERGER J, ZAMAN S, PORTMANN PC, WILLIAMS R. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: Detection by alfa-fetoprotein estimation. Gastroenterology. 87:660-663, 1.984.
- 230.-JEUKINS PJ, MELIA WM, PORTMANN B, et al. Hepatocellular carcinoma in HBsAg negative chronic active hepatitis. Gut. 22:332-335, 1.981.
- 231.-JAKOBOVITS A, DUDLEY FJ, ALLEN P. Primary liver cell carcinoma complicating secondary biliary cirrhosis. Br. Med. J. 289:227, 1.984.
- 232.-REID CL, WIENER GJ, COX DW, RICHTER JE, GEISINGER KR.

- Diffuse hepatocellular dysplasia and carcinoma associated with the M malton variant of alfa-1-Antitripsin. *Gastroenterology*. 93:181-187, 1.987.
- 233.-ZAMAN SN, JOHNSON RD, JOHNSON PJ, MELIA WM, PORTMANN BC, WILLIAMS R. Factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular en la cirrosis: Estudio prospectivo de 613 pacientes. *Lancet (Ed. Esp.)* 7, 5:306-308, 1.985.
- 234.-ANTHONY PP. Precursor lesions for liver cancer in humans. *Cancer Res*. 36:2579-2583, 1.976.
- 235.-ANTHONY PP, VOGEL CL, BARKER LF. Liver cell dysplasia: a premalignant condition. *J. Clin. Pathol.* 26:217-223, 1.973.
- 236.-RONCALLI M, BORZIO M, DE BIAGI G, et al. Liver cell dysplasia in cirrhosis. *Cancer* 57:1515-1521, 1.986.
- 237.-SAKURAI M. Liver cell dysplasia and hepatitis B surface and core antigens in cirrhosis and hepatocellular carcinoma of autopsy cases. *Acta Pathol. Jap.* 28:705-719, 1.978.
- 238.-ANTHONY PP. Liver cell dysplasia: What is its significance? *Hepatology*. 7:394-396, 1.987.
- 239.-COHEN C, BERSON SD. Liver cell dysplasia in normal, cirrhotic and hepatocellular carcinoma patients. *Cancer*. 57:1535-1538, 1.986.
- 240.-SCHWARZ LR, GREIM H. Environmental chemicals in hepatocarcinogenesis. The mechanism of tumor promoters. En: H. Popper, F. Schaffner. "Progress in liver diseases" Vol 8. Grune & Stratton Inc. Orlando FL. 581-595, 1.986.
- 241.-AKAGI G, FURUYA K, KANAMURA A, et al. Liver cell dysplasia and hepatitis B surface antigen in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 54:315-318, 1.984.
- 242.-FAUSTO N, SHANK PR. Oncogene expresion in liver regeneration and hepatocarcinogenesis. *Hepatology*. 3:1016-1023, 1.983.
- 243.-GOYETTE M, PETROPOULOS CJ, SHANK PR, et al. Expression of a cellular oncogene during liver regeneration. *Science*. 219:510-512, 1.983.
- 244.-FAUSTO N, GOYETTE M, PETROPOULOS CJ, et al. Oncogene

- expression during liver regeneration. J. Cell Biol. 95:476A, 1.982.
- 245.-MUNZEL P, STEILING W, ROHRDANZ E, BOCK KW. Mechanisms of c-myc proto-oncogene activation in experimental hepatocarcinogenesis. En: Liver Cell Carcinoma. Falk Symposium No 51. MTP Press. Lancaster (en prensa).
- 246.-TINIAKOS D, SPANDIDOS D, KAKKANAS A, PINTZAS A, POLLICE L, TINIAKOS G. Expression of ras oncogene p21 and myc oncogene p62 in human HCC and non-neoplastic liver tissues. En: Liver Cell Carcinoma. Falk Symposium No 51. MTP Press. Lancaster (en prensa).
- 247.-FAUSTO N. Growth regulation in the liver: oncogenes and growth factors. En: Liver Cell Carcinoma. Falk Symposium No 51. MTP Press. Lancaster (en prensa).
- 248.-ABRAMS HD, ROHRSCHNEIDER LR, EISENMAN RN. Nuclear location of the putative transforming protein of the putative transforming protein of avian myelocytomatosis virus. Cell 29:427-439, 1.982.
- 249.-HANOT, GILBERT. Cit. Johnson PJ y Williams R. Cirrhosis and the aetiology of hepatocellular carcinoma. J. Hepatology. 4:140-147, 1.987.
- 250.-SUMMERS J, SMOLE JM, SNYDER R. A virus similar to human hepatitis B virus associated with hepatitis and hepatoma in woodchucks. Proc. Nat. Acad. Sci. (USA). 75:453-4537, 1.978.
- 251.-SAMBASIVA RM, KOKKINAKIS DM, SUBBARAO V, REDDY JK. Peroxisome proliferator-induced hepatocarcinogenesis: levels of activating and detoxifying enzymes in hepatocellular carcinomas induced by ciprofibrate. Carcinogenesis. 8:19-23, 1.987.
- 252.-FARBER E. Experimental liver carcinogenesis: A perspective. En: H. Remmer; HM. Bolt; P. Bannasch; H. Popper. "Primary liver tumors" MTP Pres. Ltd. Lancaster. 357-375, 1.978.
- 253.-POPPER H. Viral versus chemical hepatocarcinogenesis. J.Hepatol 6:229-238, 1988.
- 254.-RABES HM. Cell proliferation and clonal development in hepatocarcinogenesis. En: Liver Cell Carcinoma. Falk Symposium No 51. MTP Press. Lancaster (en prensa).
- 255.-GARNER RC.-Aflatoxin B₁ activation and its importance for biological activity. En: H. Remmer; HM Bolt; P.

- Bannasch; H. Popper. "Primary liver tumors" MTP Pres. Ltd. Lancaster. 295-303, 1.978.
- 256.-ESSIGMANN JM, CROY RG, NADZAN AM, et al. Structural identification of the major DNA adduct formed by aflatoxin B₁ in vitro. Proc. Nat. Acad. Sci. (USA). 74:1.870-1875, 1.977.
- 257.-KLEINHUES P, COOPER HK, BUECHELER J. Involvement of DNA repair in the organ-specific carcinogenicity of alkylating agents. En: H. Remmer; HM. Bolt; P. Bannasch; H. Popper. "Primary liver tumors" MTP Pres. Ltd. Lancaster. 319-326, 1.978.
- 258.-PEAR FG, GILMAN GA, LINSELL CA. Dietary aflatoxins and human liver cancer. A study in Swaziland. Int. J. Cancer. 17:167-171, 1.976.
- 259.-PREUSSMANN R. Hepatocarcinogens as potential risk for human liver cancer. En: H. Remmer; HM. Bolt; P. Bannasch; H. Popper. "Primary liver tumors" MTP Pres. Ltd. Lancaster. 11-29, 1.978.
- 260.-LEHMANN FG. Epidemiologie und Diagnostik des primären Leberzellcarcinoma. Internist. 14:274-279, 1.973.
- 261.-LOHIYA G, NICHOLS L, HSIELZ D, LOHIYA S, NGUYEN H. Aflatoxin content of foods served to a population with a high incidence of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 7:750-752, 1.987.
- 262.-STORA C, DVORACKOVA I. Aflatoxin, viral hepatitis and primary liver cancer. J. Medicine. 18:23-41, 1.987.
- 263.-VAN RENSBURG SJ, COOK-MOZAFFARI P, VAN SCHALKWIJK DJ, VAN DER WATT JJ, VINCENT TJ, PURCHASE IF. Hepatocellular carcinoma and dietary aflatoxin in Mozambique and Transkei. Br. J Cancer 51:713-726, 1985.
- 264.-BAUM JK, HOLTZ F, BOOKSTEIN JJ, KLEIN EW. Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. Lancet. 2:926-929, 1.973.
- 265.-EDMONDSON HA, HENDERSON B, BENTON B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. N. Engl. J. Med. 294:470-472, 1.976.
- 266.-CHRISTOPHERSON WM, MAYS ET. Liver tumors and contraceptive steroids: Experience with the first one hundred registry patients. J. Natl. Cancer Inst. 58:167-170, 1.977.

- 267.-MODEL DG, FOX JA, JONES RW. Multiple hepatic adenomas associated on oral contraceptive. *Lancet*. 1:865, 1.975.
- 268.-DAVIS M, PORTMANN B, SEARLE S, WRIGHT R, WILLIAMS R. Histological evidence of carcinoma in hepatic tumor associated with oral contraceptives. *Br. Med. J.* 4:496-498, 1.975.
- 269.-BAUM J, HOLTZ F, BOOKSTEIN JJ, KLEIN EW. Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet*. II, 926-929, 1.973.
- 270.-MEYER P, LI VIOLSI VA, CORNOG JL. Hepatoblastoma associated with oral contraceptives. *Lancet*. II, 1387-1388, 1.974.
- 271.-SHERLOCK S. Hepatic adenomas and oral contraceptives. *Gut*. 16:753-756, 1.975.
- 272.-KALRA TMS, MANGLA JC, DEPAPP EW. Tumores hepáticos benignos y contraceptivos orales. *Amer. J. Med.* (Ed. Esp.) 4:617-619, 1.974.
- 273.-ANTONIADES K, CAMPBELL WN, HECKSHER RH, KESSLER WB, MCCARTY GE. Liver cell adenoma and oral contraceptives. Double tumor development. *JAMA*. 234:628-629, 1.976.
- 274.-GORDON SC, REDDY KR, LIVINGSTONE AS, JEFFERS LJ, SCHIFF ER. Resolution of a contraceptive-steroid-induced hepatic adenoma with subsequent evolution into hepatocellular carcinoma. *Ann. Intern. Med.* 105:547-549, 1.986.
- 275.-HENDERSON BE, PRESTON-MARTIN S, EDMONDSON HA, PETERS RL, PIKE MC. Hepatocellular carcinoma and oral contraceptives. *Br. J. Cancer*. 48:437-440, 1.983.
- 276.-GOODMAN ZD, ISHAK KG. Hepatocellular carcinoma in women: Probable lack of etiologic association with oral contraceptive steroids. *Hepatology*. 2:440-444, 1.982.
- 277.-YAGER JD, CAMPBELL HA, LONGNECKER DS, ROEBUCK BD, BENOIT MC. Enhancement of hepatocarcinogenesis in female rats by ethinyl estradiol and mestranol but not estradiol. *Cancer Res.* 44:3862-3869, 1.984.
- 278.-METZLER M, TRISTSCHER AM, BLAIR G. Steroid-related liver tumors: experimental induction and modulation. En: *Liver Cell Carcinoma*. Falk Symposium No 51. MTP Press. Lancaster (en prensa).
- 279.-ADLERCREUTZ H. Hepatic metabolism of strogens in health

- and disease. New Engl. J. Med. 290:1081-1082, 1.974.
- 280.-LINGEMAN CH. Liver cell neoplasms and oral contraceptives. Lancet. 1:64, 1.974.
- 281.-BEUTLEY P, OESCH F. Enzymes involved in activation and inactivation of carcinogens and mutagens. En: H. Remmer; HM. Bolt; P. Bannasch; H. Popper. "Primary liver tumors" MTP Pres. Ltd. Lancaster. 239-252, 1.978.
- 282.-BUENAVENTURA SK, JACOBSON KRAM D, DEARFIELD KL, WILLIAMS JR. Induction of sister chromatid exchange by diethylstilbestrol in metabolically competent hepatoma cell lines but not in fibroblast. Cancer Res. 44:3851-3855, 1.984.
- 283.-RECANT L, LACY P. Fanconi's anemia and hepatic cirrhosis. Am. J. Med. 39:464, 1.965.
- 284.-KEW MC, COLLIER BV, PROWSE CM, et al. Occurrence of primary hepatocellular cancer and peliosis hepatis after treatment with androgenic steroids. S. Afr. Med. J. 50:1233-1236, 1.976.
- 285.-JOHNSON FL, FEAGLER JR, LERNER KG, et al. Association of androgenic-anabolic steroid therapy with development of hepatocellular carcinoma. Lancet. 2:1273-1276, 1.972.
- 286.-EVANS DJ. Liver tumors elicited by specific factors: synthetic androgens and anabolic steroids. En: H. Remmer; HM. Bolt; P. Bannasch; H. Popper. "Primary liver tumors" MTP Pres. Ltd. Lancaster. 213-215, 1.978.
- 287.-FARRELL GC, JOSHUA DE, UREN RF, et al. Androgen induced hepatoma. Lancet 1:430-431, 1.975.
- 288.-FRIEDMAN MA, DEMANES DJ, HOFFMAN PG. Hepatomas: hormone receptors and therapy. Am. J. Med. 73:263-266, 1.982.
- 289.-OHNISHI S, MURAKAMI T, MORIYAMA T, MITAMURA K, IMAWARI M. Androgen and estrogen receptors in hepatocellular carcinoma and in the surrounding non cancerous liver tissue. Hepatology. 6:440-443, 1.986.
- 290.-IGBAL MJ, WILKINSON ML, FORBES A, CORBISHLEY TP. Preponderance of serum and intrahepatic 5- α -dihydrotestosterone in male with hepatocellular carcinoma despite low circulating androgen levels. J. Hepatol. 3:304-309, 1.986.
- 291.-VAN KAICK G, MUTH A, KAUL A (Eds.). The German Thorotrast Study Commission of the European Communities.

Luxembourg 1.984.

- 292.-MAC MAHON HE, MURPHY AS, BATES MJ. Endothelial-cell sarcoma of the liver following thorotrast injection. *Amer. J. Path.* 23:585-589, 1.947.
- 293.-IMANISHI T, HAMASATO S, SODA M, et al. An Autopsy case of thorotrast induced double liver cancer (Hepatocellular carcinoma-cholangiocarcinoma). *Acta Hepatologica Jap.* 27:1616-1621, 1.986.
- 294.-LAGERON A, PARAF A, LEVY VG. Hepatoma after thorotrast: Morphological and autoradiographic data. *Acta Histochemica.* 74:5-10, 1.984.
- 295.-DAHLGREN S. Thorotrast tumors. A review of the literature and report of two cases. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 53:147-161, 1.961.
- 296.-SWARM RL, MILLER E, MICHELITCH HJ. Malignant vascular tumors in rabbits injected intravenously with colloidal thorium dioxide. *Pathol. Microbiol. (Basel).* 25:27-44, 1.962.
- 297.-CREECH JL, Jr. JOHNSON MN. Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J. Occup. Med.* 16:150-151, 1.974.
- 298.-MAKK L, CREECH JL, WHELAN JG, JOHNSON MN. Liver damage and angiosarcoma in vinyl chloride workers. A systematic detection program. *JAMA.* 230:64-68, 1.974.
- 299.-EVANS DMD, WILLIAMS WJ, KUNG ITM. Angiosarcoma and hepatocellular carcinoma in vinyl chloride workers. *Histopathology.* 7:377-388, 1.983.
- 300.-MALTONI C, LEFEMINE G. Carcinogenicity bioassay of vinyl chloride. 1. Research plan and early results. *Environ Res.* 7:378-405, 1.974.
- 301.-LANGLEIN G, PERMANETTER W, DIETZ A. Hepatozelluläres Karzinom nach Vinylchloridex-position. *Dtsch. Med. Wschr.* 108:741-745, 1.984.
- 302.-ROSLI M, ZIMMERLI B, MARCK B. Rückstände von Vinylchlorid-monomer in Speiseölen. *Mitt. Gebiete Lebensm. Hygiene.* 66:507-509, 1.975.
- 303.-SCHAFFNER F. Effect of long term vinyl chloride exposure in mouse liver structure. In: H. Renner; HM. Bolt; P. Bannasch; Popper H. "Primary liver tumors" MTP press Ltd. Lancaster. 189-199, 1.978.

- 304.-POPPER H, GERBER MA, SCHAFFNER F, SELIKOFF IJ. Environmental hepatic injury in man. En: H. Popper, F. Schaffner F. (Eds.) Progress in liver diseases. Vol. VI. 605-638, 1.979.
- 305.-BOLT HM. Metabolic activation of halogenated ethylenes. En: H. Remmer; HM. Bolt; P. Bannasch; Popper H. "Primary liver tumors" MTP press Ltd. Lancaster. 285-294, 1.978.
- 306.-RÖSLI M, ZIMMERLI B, MARCK B. Rückstände von vinylchlorid-monomer in speiseölen. Mitt Gebiete Lebensm Hygiene. 66:507-511, 1.975.
- 307.-REGELSON W, KIM U, OSPINA J, HOLLAND JF. Hemangioendothelial sarcoma of liver from chronic arsenic intoxication by Fowler's solution. Cancer. 21:514-522, 1.968.
- 308.-BENNER EJ, LABBY DE. Hepatoma: clinical experiences with a frequently bizarre tumor. Ann. Intern. Med. 54:620-622, 1.961.
- 309.-MARTINEZ MALDONADO M, GIROD CE, RAMIREZ DE ARELLANO G, RAMIREZ EA. Liver cell carcinoma (hepatoma) in Puerto Rico. Am. J. Dig. Dis. 10:522-526, 1.965.
- 310.-RUBIES PRAT J, SOLER OBRADORES M, BACARDI NOGUERA R, CANADAS SAURAS E. Anemia hemolítica asociada a hepatocarcinoma. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest. XXXIX, 577-582, 1.973.
- 311.-SPIEGEL TM, PEARSON CM. Polymiositis. En: Isselbacher KJ; Adams RD; Braunwald E; Petersdorf RG; Wilson JD. (Eds.). Harrison's Principles of Internal Medicine, Update III. Nueva York. Mc Graw Hill. 1.982, pag. 209-222.
- 312.-BARNES BE. Dermatormiositis and malignancy. A review of the literature. Ann. Int. Med. 84:68-76, 1.976.
- 313.-MONTES J, CUERVAS-MONS V, ZARRAGA M, et al. Síndromes paraneoplásicos del hepatoma. Análisis de 11 casos. Gastro-Hepatol. 71, 9:479-485, 1.984.
- 314.-KUROYANAGI Y, SAWADA M, HIDEYURA R, AOKI S, KATO H. Common bile duct obstruction by hepatoma. Amer. J. Surg. 133:233-235, 1.977.
- 315.-ELSNER B, JAUREGUI EM. Hepatocarcinoma with biliari obstruction. Acta Gastroent. Lat. Amer. 4:111-116, 1.972.

- 316.-ISHIKAWA I, KOBAYASHI K, ODAJIMA S, TAKADA A, TAKEUCHI J. Primary hepatic cancer with recurrent episodes of obstructive jaundice and distended gallbladder. *Amer. J. Gastroent.* 60:496, 1.973.
- 317.-YO T, IKAI I, NAKAMURA Y, SHIMIZU H, NAGAMINE S, SHIZUKI K. A case of gastric perforation due to invasive liver cell carcinoma to the stomach. *J. Jap. Surg. Soc.* 87, 8:916-920, 1.986.
- 318.-HUMBERT P, SARMIENTO J, BOIX J, et al. Hepatocellular carcinoma presenting with bleeding due to duodenal perforation by the tumor. *Endoscopy.* 19:37-38, 1.987.
- 319.-OHTA H, NOMOTO M, OZAKI T, et al. A clinical study of ruptured hepatocellular carcinoma. *Jap. J. Gastroent.* 84, 3:690-697, 1.987.
- 320.-FAUVERT R. Cancer du foie. En: "Maladies du foie, voies biliaires et du pancreas". C.M.C. Flammarion. Paris.
- 321.-REVESTIDO R, LARRAURI J. Hepatocarcinoma: revisión del material de autopsia. *Gastro-Hepatol.* 7, 9:486-492, 1.984.
- 322.-CHEARANAI O, PLENG VANIT U, CHOOKIAT A, DAMRONGSAK D, SINDHYANANDA K, BOONYAPISIT S. Spontaneous rupture of primary hepatoma: Report of 63 cases with particular reference to the pathogenesis and rationale treatment by hepatic artery ligation. *Cancer.* 51:1532-1536, 1.983.
- 323.-BYRNE MJ, SCHEINBERG MA, MAVLIGIT G, DAWKINS RL. Hepatocellular carcinoma: presentation with vertebral metastasis and radicular compression. *Cancer.* 30:202-204, 1972.
- 324.-BRUGUERA M, SANCHEZ TAPIAS JM, TERES J, BADRINAS F, RODES J. Metástasis vertebrales en el carcinoma primitivo de hígado. *Anal. Med. Barcelona.* 58, 8-12, 1.972.
- 325.-MUÑOZ JR, GOMEZ PUCH L, RIOS G, GARCIA JULIAN G, GUILLEN G. Metástasis vertebrales en el carcinoma hepatocelular. *Rev. Clin. Esp.* 133, 1:49-56, 1.974.
- 326.-VELLOSO JIMENEZ A, DE LA SANTA LOPEZ. Metástasis óseas en el carcinoma hepático primitivo. *Rev. Clin. Esp.* 141, 4:359-365, 1.976.
- 327.-SCHMIDT E, SCHMIDT FW. Enzymdiagnostik der metastasen leber. *Deutsch. Med. Wschr.* 24:1198-1200, 1.968.

- 328.-GOMEZ MOLI JA, SANCHEZ TAPIAS JM, BRUGUERA M, RODES J. Variaciones de GOT, GPT, cociente GOT/GPT y fosfatasa alcalina en el desarrollo del carcinoma hepatocelular. Gastro-Hepatol. 7, 4:176-180, 1.984.
- 329.-NISHIMURA H, HARADA T, NAWATA J, et al. Relation of serum alkaline phosphatase to liver scintigram in patients with hepatocellular carcinoma. Hepato. Gastroenterol. 29:249-251, 1.982.
- 330.-SHINAGAWA T, OHTO M, KIMURA K, et al. Clinical features of small hepatocellular carcinomas. Jap. J. Gastroenterol. 79, 12:2277-2284, 1.982.
- 331.-KAY CJ, Primary hepatic cancer. Review of ninety six cases. Arch. Intern. Med. 113:96-103, 1.964.
- 332.-SANKAL M, BAO O. L'exploration fonctionnelle hépatique au cours du cancer primitif du foie. Ann. Gastroenterol. d'Hepatol. 12:47-57, 1.976.
- 333.-KOJIMA Y, SAKARUDA T. Increase in alkaline phosphatase activity in the liver of mice bearing Ehrlich ascites tumor. Cancer Res. 36:23-27, 1.986.
- 334.-MIN KW, GYORKEY F. Hepatomas presenting with obstructive jaundice: A clinicopathologic subgroup. Lab. Invest. 36:329-331, 1.977.
- 335.-OKAZAKI N, YOSHINO M, YOSHIDA T, KANDA Y, HATTORI N. Incidence of extrahepatic obstructive jaundice in neoplastic diseases. Jap. J. Gastroent. 74:461-467, 1.977.
- 336.-HORIUCHI S, INOUE M, MORINO Y. Gamma-glutamyl transpeptidase: sidedness of its active site on renal brush border membrane. Eur. J. Biochem. 87:429-437, 1.978.
- 337.-HANES CS, HIRD FJ, ISHERWOOD FA. Enzymatic transpeptidation reactions involving gamma-glutamyl peptides and alpha-aminoacyl peptides. Biochem. J. 51:25-35, 1.952.
- 338.-PERAINO C, RICHARDS WL, STEVENS FJ. Multistage-hepatocarcinogenesis. Environ. Health Perspect. 50:1-53, 1.983.
- 339.-FIALA S, FIALA AE, DIXON B. Gamma-glutamyl transpeptidase in transplantable, chemically induced rat hepatomas and "spontaneous" mouse hepatomas. J. Natl.

Cancer Inst. 48:1393-1401, 1.972.

- 340.-KALENGAYI MM, RONCHI G, DESMET VJ. Histochemistry of gamma-glutamyltranspeptidase in rat liver during aflatoxin B₁ induced carcinogenesis. J. Natl. Cancer Inst. 55:579-588, 1.975.
- 341.-CAMERON R, KELLEN J, KOLINA C, MALKIN A, FARBER E. Gamma-glutamyltransferase in putative premalignant liver cell populations during hepatocarcinogenesis. Cancer Res. 38:823-829, 1.978.
- 342.-KUHLMAN W, KRISCHAN R, KUNZ W, GUENTHER T, OESCH F. Focal elevation of liver microsomal epoxide hydrolase in early preneoplastic stages and its behaviour in the further course of hepatocarcinogenesis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 98:417-423, 1.981.
- 343.-GERBER MA, THUNG SN. Enzyme patterns in human hepatocellular carcinoma. Am. J. Pathol. 98:395-400, 1.980.
- 344.-UCHIDA T, MIYATA H, SHIKATA T. Human hepatocellular carcinoma and putative precancerous disorders. Arch. Pathol. Lab. Med. 105:180-186, 1.981.
- 345.-TSUJI A, MATSUDA Y, KATUNUMA N. Characterization of human serum gamma-glutamyltranspeptidase. Clin. Chim. Acta. 104:361-366, 1.980.
- 346.-DEMPO K, ELLIOT KA, DESMOND W, FISHMAN WH. Demonstration of gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase, CEA and HGG in human lung cancer. Oncodev. Biol. Med. 2:21-37, 1.981.
- 347.-JAKEN S, MASON M. Differences in the isoelectric focusing patterns of gamma-glutamyl transpeptidase from normal and cancerous rat mammary tissue. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 75:1750-1753, 1.978.
- 348.-ROSALKI SB. Gamma-glutamyltranspeptidase. Adv. Clin. Chem. 17:53-107, 1.975.
- 349.-DRAGOSICS B, FERENCI P, PESENDORFER F, WEWALKA FG. Gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP): Its relationship to other enzymes for diagnosis of liver diseases. En: H. Popper y F. Schaffner. "Progres in liver diseases" Vol V. Grune & Stratton. New York. 1.976.
- 350.-KEW MC, WOLF P, WHITTAKER P. Tumour-associated isoenzymes of gamma-glutamyl transferase in the serum of patients with hepatocellular carcinoma. Br. J. Cancer.

- 50, 4, 451-453, 1.984.
- 351.-SAWABU N, NAKAGEN M, OZAKI K, et al. Clinical evaluation of specific Gamma-GTP isoenzyme in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 51:327-331, 1.983.
- 352.-KAWASE H. Clinicopathological studies of hepatoma specific Gamma-glutamyltranspeptidase. *Acta Hep. Jap.* 28, 2:181-190, 1.987.
- 353.-HAHN R, WENDEL A, FLOHE L. The fate of extracellular glutathione in the rat. *Biochim. Biophys. Acta*. 539:324-337, 1.978.
- 354.-AHWULIA M, FARRER E. Alterations in glutathione status in early hyperplastic liver nodules. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 25:15, 1.984.
- 355.-MOSSEY WH, DENNIS LD, FLETCHER WS, WOOD DC. Lactic dehydrogenase isoenzyme alterations in malignant disease of the liver. *Am. J. Surg.* 122:209-216, 1.971.
- 356.-ABELEV GI. Study of the antigen structure of tumors. *Acta Un. Int. Cancrum*. 19:80-82, 1.963.
- 357.-TATARINOV YS. Embryo-specific alphafetoglobuline in a serum of patients with liver cancer. *Voprc. Med. Chimi.* 10:90-92, 1.964.
- 358.-PEDERSON KO. Fetuin, a new globulin isolated from serum. *Nature*. 154:575, 1.944.
- 359.-BERGSTRAND GC, CZAR B. Demonstration of new protein fraction in serum from human fetus. *Scand J. Clin. Lab. Invest.* 8:174-175, 1.956.
- 360.-MASSEYEFF R, BONET C, DROUET J, SUDAKA P, LALANNEC. Radioimmunoassay of alpha-fetoprotein. I. Technique and serum levels in the normal adult. *Digestion*. 10:17-28, 1.974.
- 361.-CHAYVIALLE JAP, TOUILLON C, CROZIER C, LAMBERT R. Radioimmunoassay of alpha-fetoprotein in human serum. Clinical value in patients with liver diseases. *Digest. Diseases*. 19:1102-1110, 1.974.
- 362.-YUMOTO Y, NAMBA T, TANAKA Y, TAKETA K, OHTA Y, MITANI K. Diagnosis of hepatocellular carcinoma by serial determination of serum alpha-fetoprotein concentration. *Jap. J. Gastroent.* 73:659-667, 1.976.
- 363.-SIZARET P, MARTEL N, TUYNSA A, REYNAUD S. Mean alpha-

- fetoprotein values of 1.333 males over 15 years by age groups. Digestion. 15:97-103, 1.977.
- 364.-ALPERT E. Human alpha-1-fetoprotein (AFP): Developmental Biology and clinical significance. En: H. Popper y F. Schaffner. "Progress in liver diseases" Grune & Straton. New York. 1.976.
- 365.-HULL EW, CARBONE PP, MOERTEL CG, OCONNER GT: Serum alpha-fetoprotein in the USA. Lancet. 1:1779-1780, 1.970.
- 366.-MC INTIRE KR, WALDMAN TA, MOERTEL CHG, GO VLW. Serum alpha-fetoprotein in patients with neoplasm. of the gastrointestinal tract. Cancer Res. 35:991-996, 1.975.
- 367.-ALPERT E. Serum alpha-fetoprotein (AFP) in benign and malignant gastrointestinal diseases. Evaluation of an immunoenzymatic assay. Clin. Chim. Acta. 58:77-83, 1.975.
- 368.-KARVOUNTZIS G, REDEKER AG. Relations of alpha-fetoprotein in acute hepatitis to severity and prognosis. Ann. Intern. Med. 80:156-160, 1.974.
- 369.-OKUDA K, et al. Clinical aspects of intrahepatic bile duct carcinoma including hilar carcinoma. Cancer. 39:232-246, 1.977.
- 370.-LIM RC, BONGARD FS. Hepatocellular carcinoma. Changing concepts in diagnosis and management. Arch. Surg. 1119, 6:637-642, 1.982.
- 371.-BABIBULLAH CM, HASAN A, JAYANTHI M. Hepatocellular carcinoma. A study of 200 cases. Indian J. Gastroent. 6, 3:141-142, 1.987.
- 372.-OKUDA K. The liver cancer study group of Japan: Primary liver cancers in Japan. Cancer. 45:2663-2669, 1.980.
- 373.-FUJITA S. Clinico pathological studies of alpha-fetoprotein in the various liver diseases without carcinoma. Japan J. Gastroent. 71:1102-1117, 1.974.
- 374.-GLAZEN RI, VOGEL CHL, PATEL MR? ANTHONI PP. Glutamate dehydrogenase activity related to histopathological grade of hepatocellular carcinoma in man. Cancer Res. 34:2975-2978, 1.974.
- 375.-OKAMATO Y. Studies on alpha-fetoprotein. An investigation of the factor influencing alpha-fetoproduction in hepatocellular carcinoma. Japan J.

Gastroent. 71:1143-1150, 1.974.

- 376.-PURVES LR, MAC NAB M, BERSOHN I. Serum alpha-fetoprotein I. Immunodiffusion and immuno-assay results in cases of primary cancer of the liver. S. Afr. Med. J. 42:1138-1142, 1.968.
- 377.-SARCIONE EJ, SMALLEY JR. Intracellular synthesis of alpha-fetoprotein and fibrinogen without secretion by zajdela rat ascites hepatoma cells. Cancer Res. 36:3203-3206, 1.976.
- 378.-DI BISCEGLIE AM, DUSHEIKO GM, PATERSON AC, et al. Detection of alpha-foeto protein messenger RNA in human hepatocellular carcinoma and hepatoblastoma tissue. Br. J. Cancer. 54, 5:779-785, 1.986.
- 379.-BREBOROWICZ J, TAMAOKI T. Detection of messenger RNAs of alpha-fetoprotein and Albumin in a human hepatoma cell line by in situ hybridization. Cancer Res. 45:1730-1736, 1.985.
- 380.-YONESHIMA M, SAMABU N, TOYA D, et al. Measurement of tumor volumes of hepatocellular carcinoma (HCC) by computed tomography (CT): Correlation with several tumor markers. Acta Hepatol Jap. 25, 9:1146-1152, 1.984.
- 381.-CHEN DS, SUNG JL, SHEU JC, et al. Serum alpha-fetoprotein in the early stage of human hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 86:1404-1409, 1.984.
- 382.-BOURGEAUX C, TREPO C, BORGES M. Etude de l'antigene Australia dans les cancers primitifs du foie -ses rapports avec l'alpha foetoproteine. Biol. Gastroenterol. (Paris). 6:133-137, 1.973.
- 383.-MOREIRA VF, DOMINGUEZ RODRIGUEZ A, AVILA C, et al. Determinación de la alfafetoproteína en ascitis para el diagnóstico diferencial entre cirrosis y hepatocarcinoma. Gastroenterol. Hepatol. 6, 2:67-70, 1.983.
- 384.-HALLIDAY JW, POWELL LW. Serum ferritin and isoferritins in clinical medicine. Edited by EB. Brown: Progress in Hepatology. Vol. XI, New York, Grune & Stratton. 1.979, pag. 229-266.
- 385.-TISMAN G, WU SG, HITTLE T. Serum ferritin as a parameter of response to cancer chemotherapy. Clin. Res. 25:580A, 1.977.
- 386.-KEW MC, TORRANCE JD, DERMAN D, et al. Serum and tumour

- ferritins in primary liver cancer. Gut. 19:294-299, 1.978.
- 387.-SHUISHIM SC, LEED, GOETZ W, RICHTER. Byosynthesis of ferritin in rat hepatoma cells and rat livers. I and II. J. Biol. Chem. 252:2046-2059, 1.977.
- 388.-COHEN C, BERSON S, SHULMAN G, BUDGEON LR. Immunohistochemical ferritin in hepatocellular carcinoma. Cancer 53:1931-1935, 1.984.
- 389.-ALPERT E, QUARONI A, GOLDENBERG DM. Alteration in tryptic peptide patterns of ferritins purified from human colon carcinoma. Biochem. Biophys. Acta. 581:193-197, 1.979.
- 390.-HALLIDAY JW, POWELL LW. Ferritin metabolism and the liver. Seminars in liver disease. 4, 3:207-216, 1.984.
- 391.-NAKANO S, KUMADA T, SUGIYAMA K, WATAHIKI H, TAKEDA I. Clinical significance of serum ferritin determination for hepatocellular carcinoma. Am. J. Gastroenterol. 79, 8:623-627, 1.984.
- 392.-GREY H, KUBO RT, COLON SM, et al. The small subunit of HLA antigens is beta-2-microglobulin. J. Exp. Med. 138:1608-1612, 1.973.
- 393.-NAKAMURO K, TANIGAKI K, PRESSMAN D. Multiple common properties of human beta-2-microglobulin and the common portion fragment derived from HLA antigen molecule. Proc. Natl. Acad. Sci. EEUU. 70:2863-2865, 1.973.
- 394.-KARLSSON FA, WIBELL L, EVRIN PE. Beta-2-microglobulin in clinical medicine. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 40 (Suppl. 154):27-37, 1.980.
- 395.-EURIN PE, WIBELL L. The serum levels and urinary excretion of beta-2-microglobulin in apparently healthy subjects. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 29:68-74, 1.972.
- 396.-WIBELL L, EVRIN PE, BERGGARD I. Serum beta-2-microglobulin in renal disease. Nephron 10:320-331, 1.973.
- 397.-AMLOT PL, ADINOLFI M. Beta-2-microglobulin, a tumor marker of lymphoproliferative disorders. Lancet. ii:476, 1.978.
- 398.-CASSUTO JP, KREBS BP, VIOT G, DUJARDIN P, MASSEYEFF R. Beta-2-microglobulin, a tumor marker of lymphoproliferative disorders. Lancet. ii:950, 1.978.

- 399.-COOPER EH, BUNNING R, ILLINGWORTH S, SPATI B, CHILD JA. Serial measurement of beta-2-microglobulin, acute phase reactant proteins and the ESR in non-Hodgkin's lymphomas and chronic lymphocytic leukemia. *Biomedicine*. 29:154-157, 1978.
- 400.-DAVER A, CHASSEVENT A, BEN BOVALI A, BERTRAND AF, et al. La beta-2-microglobuline en pathologie cancéreuse. *Path. Biol.* 26 (6):335-339, 1978.
- 401.-STAAB HJ, ANDERER FA, HIESCHE K, WEHRLE E, RODATZ W. Is serum beta-2-microglobulin a tumor marker in gastrointestinal cancer? *Clin. Chim. Acta*. 106:309-317, 1980.
- 402.-TROPE CG, LOGDBERG L, JOHNSON JE. Beta-2-microglobulin: A tumor marker of gynecologic cancer. *Am. J. Obstetrics and Gynecology*. 137, 6:743-744, 1980.
- 403.-KIN K, SAKURA BA, YASHI I, KAWAI T. Beta-2-microglobulin levels of serum and ascites in malignant diseases. *Gann*. 68:427-439, 1977.
- 404.-BOSCH JA, RUBAL A, ORDI J, SAN JOSE A, ENCABO G, VILARDELL M. Utilidad de la beta-2-microglobulina en el diagnóstico diferencial entre hepatopatías crónicas, hepatocarcinomas y metástasis hepáticas. *Gastro. Hepatol.* 10:445-447, 1987.
- 405.-KHOO SK, MAC KAY IR. Carcinoembryonic antigen in serum in diseases of the liver and pancreas. *J. Clin. Pathol.* 26:470-475, 1973.
- 406.-BULLEN AW, LOSOWSKY MS, CARTER S, PATEL S, MUNRO NEVILLE A. Diagnostic usefulness of plasma carcinoembryonic antigen levels in acute and chronic liver disease. *Gastroenterology*. 73:673-678, 1977.
- 407.-LOEWENSTEIN MS, ZAMCHECK N. Carcinoembryonic antigen and the liver. *Gastroenterology*. 72:161-166, 1977.
- 408.-MC CARTNEY WE, HOFFER PB. Carcinoembryonic antigen assay in hepatic metastases detection. An adjunct to liver scanning. *JAMA*. 236:1023-1027, 1976.
- 409.-OKUDA K, NAKASHIMA T. En: *Progress in Liver Diseases*, Vol. VI. H. Popper. and F. Schaffner. (Eds) Chap. 35. Hepatocellular carcinoma: A review of the recent studies and developments. Grune & Stratton. 639-650, 1979.
- 410.-CASTELLANO TORTAJADA G, VAZQUEZ VAZQUEZ G, MORILLAS

- SAINZ JD, SOLIS HERRUZO JA. Deficit de alfa-1 antitripsina. Gastro. Hepatol. 4, 9:482-493, 1.981.
- 411.-ERIKSSON S. Studies in alfa-1-antitrypsin deficiency. Acta Med. Scand. Supp. 432-433, 1.965.
- 412.-TARKOFF MP, KNEPPERS F, MILLER W. Pulmonary emphysema and alpha-1-antitrypsin deficiency. Amer. J. Med. 45:220-222, 1.968.
- 413.-KAY CJ. Primary hepatic cancer. Review of ninety six cases. Arch. Intern. Med. 113:96-101, 1.964.
- 414.-BERG NO, ERIKSSON S. Liver disease in adults with alpha-1-antitrypsin deficiency. N. Engl. J. Med. 287:1264-1267, 1.972.
- 415.-SHARP HL, BRIDGES RA, KRIVIT W, FREIEN EF. Cirrhosis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: a previously unrecognized inherited disorder. J. Lab. Clin. Med. 73:934-939, 1.969.
- 416.-AAGENAES O, MATLARY A, ELGJO K, MUNTHE E, FAGERHOL M. Neonatal cholestasis in alpha-1-antitrypsin deficient children. Acta Paediatric Scand. 61:632-635, 1.972.
- 417.-COHEN KL, RUBIN PE, ECHEVARRIA RA, SHARP HL, TEAGUE PO. Alpha-1-antitrypsin deficiency, emphysema and cirrhosis in an adult. Ann. Intern. Med. 78:227-230, 1.973.
- 418.-GHERARDY GJ. Alpha-1-antitrypsin deficiency and its effect on the liver. Human Path. 2:173-175, 1.971.
- 419.-CAMPRA JL, CRAIG JR, PETERS RL, REYNOLDS TB. Cirrhosis associated with partial deficiency of alpha-1-antitrypsin in an adult. Ann. Intern. Med. 78:232-233, 1.973.
- 420.-SHARP HL. Alpha-1-antitrypsin deficiency. Hosp. Pract. 6:83-96, 1.971.
- 421.-PALMER PE, WOLFE HJ, GHERARDI GJ. Hepatic changes in adult alpha-1-antitrypsin deficiency. Gastroenterology. 65:284-293, 1.973.
- 422.-ERIKSSON S, HAGERSTROM I. Cirrhosis and malignant hepatoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. Acta Med. Scand. 195:451-458, 1.974.
- 423.-PALMER PE, WOLFE HJ. Alpha-1-antitrypsin deposition in primary hepatic carcinomas. Arch. Path. Lab. Med. 100:232-236, 1.976.

- 424.-NORKEN SA, CAMPAGNA-PINTO D. Cytoplasmic hyaline inclusions in hepatoma. Arch. Pathol. 86:25-32, 1.986.
- 425.-SIMO CAMPS E, HUGUET J, SALA AUBI F. Niveles elevados de alfa-1-antitripsina en el suero de pacientes afectos de cancer. Med. Clinica. 70:111, 1.978.
- 426.-SETTY N, DUBIN A, DOURDOUREKAS D, STEIGMAN F. Alpha-1-antitrypsin levels in patients with metastatic carcinoma of the liver. Gastroenterology. 72:147A, 1.977.
- 427.-SPAROS L, TOUNTAS Y, CHAPUIS-CELLIER C, THEODOROPOULOS G, TRICHOPOULOS D. Alpha-1-antitrypsin levels and phenotypes and hepatitis B serology in liver cancer. Br. J. Cancer. 49, 5:567-570, 1.984.
- 428.-VERGALLA J, JONES EA, KEW MC. Alpha-1-antitrypsin deficiency and hepatocellular carcinoma. South. Afr. Med. J. 64, 24:950-951, 1.983.
- 429.-LIEBMAN HA, FURIE BC, TONG MI, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. N. Engl. J. Med. 310:1427-1431, 1.984.
- 430.-OKUDA H, OBATA H, NAKANISHI T, FURUKAWA R, HASHIMOTO E. Production of abnormal prothrombin (des-gamma-carboxy prothrombin) by hepatocellular carcinoma. J. Hepatol. 4:357-363, 1.987.
- 431.-VARGAS V, MONASTERIO J, MIR J, GONZALEZ A, ESTEBAN R, GUARDIA J. Des-gamma-carboxyprothrombin activity in hepatocellular carcinoma. En: Liver cell carcinoma. Falk Symposium 51. MTP Press. Lancaster (en prensa).
- 432.-LEFRERE JJ, GOZIN D, SOULIER JP, et al. Specificity of increased des-gamma-carboxy prothrombin in hepatocellular carcinoma after vitamin K₁ injection. J. Hepatology. 5:27-29, 1.987.
- 433.-HALLIDAY WJ, MALUISH AE, LITTLE JH, DAVIS NC. Leukocyte adherence inhibition and specific immunoreactivity in malignant melanoma. Int. J. Cancer. 16:645-658, 1.975.
- 434.-MIATTO O, CASARIL M, GABRIELLI GB, NICOLI N, BELLISOLA G, CORROCHER R. Diagnostic and prognostic value of serum copper and plasma fibrinogen in hepatic carcinoma. Cancer. 55, 4:774-778, 1.985.
- 435.-DEUGNIER Y, DAVID V, BRISSOT P, et al. Serum alpha-L-Fucosidase: A new marker for the diagnosis of primary hepatic carcinoma? Hepatology. 4,5:889-892, 1.984.

- 436.-KUMAGAY N. Monocyte adherence inhibition (MAI) assay in hepatocellular carcinoma (HCC) -Role of cytophilic anti-tumor antibodies in indirect MAI response of patients with HCC. *Acta Hepatol. Jap.* 25, 5:630-639, 1.984.
- 437.-TSOU KC, LO KW. Serum 5'-nucleotide phosphodiesterase isozyme for human liver cancer. *Cancer.* 45:209-213, 1.980.
- 438.-LU HM, CHEN J, JIANG KL, et al. The value of serum 5'-nucleotide phosphodiesterase isozyme in the diagnosis of primary liver cancer. *Natl. Med. J. China.* 61:219-221, 1.981.
- 439.-OON CJ, YO SI, CHIO LF, DIXIE C, TAN YO. The evaluation of tumour marker proteins in the diagnosis of primary hepatocellular carcinoma. *Ann. Acad. Med. Singapore.* 9:228-233, 1.980.
- 440.-XU XL, LUO LD, WAN DF, et al. Hepatoma associated antigen. *Shanghai Med. J.* 2:676-681, 1.979.
- 441.-HU CP, HAN SH, HSU HC, et al. Monoclonal antibodies against antigens expressed on human hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology.* 6:1396-1402, 1.986.
- 442.-OKADA Y, ASIMA T, NAGASHIMA H, FUKUSHI Y, KANNAGI R, KAIZU T. Human hepatocellular carcinoma-associated changes of glycosphingolipids detected by two monoclonal antibodies FH2 and IB. *J. Hepatology.* 2:430-440, 1.986.
- 443.-PARADINAS FJ, MELIA WM, WILKINSON ML, et al. High serum vitamin B₁₂ binding capacity as a marker of the fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma. *Br. Med. J.* 285:840-842, 1.982.
- 444.-OKUDA K. Clinical aspects of hepatocellular carcinoma. Analysis of 134 cases. En: K. Okuda, RL. Peters, (Eds.) *Hepatocellular carcinoma.* New York. John Willey and Sons. 387-436, 1.976.
- 445.-IWAMURA K. Zur klinik des primären leberkarzinoms. *Z. Gastroent.* 9:570-578, 1.971.
- 446.-GOTTFRIED EB, STELLER R, PARONETTO F, et al. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 82:770-774, 1.982.
- 447.-SOLIS HERRUZO JA, SANTALLA PECINA F. Pruebas de función hepática. *Gastro-Hepatol.* 7, 18:565-584, 1.984.

- 448.-MILLER LL, BALE WF. Synthesis of all plasma protein fractions except gammaglobulin by the liver. J. Exp. Med. 99:125-132, 1.954.
- 449.-GLASGLOV S, KENT G, POPPER H. Relation of splenic and lymphnode changes to hypergammaglobulinemia in cirrhosis. Arch. Path. 67:9-18, 1.959.
- 450.-IPP T, MAC NAB GM, GEDDES EW, KEW MC. Serum immunoglobulin levels in primary liver cancer: relationship to underlying cirrhosis and hepatitis B (surface) antigenaemia. Br. J. Cancer. 32:509-511, 1.975.
- 451.-LAFFERTY FW. Pseudohyperparathyroidism. Medicine. 45:247-249, 1.966.
- 452.-MARGULIS S, HOMCY C. Systemic manifestations of hepatoma. Medicine. 51:381-389, 1.972.
- 453.-KEW MC. Tumors of the liver. En: D. Zakim, TD. Boyer. (Eds.) Hepatology. A textbook of liver disease. WB Saunders. Philadelphia. 1048-1084, 1.982.
- 454.-TASHJIAN AH, LEVINE L, MUNSON PL. Immunochemical identification of parathyroid hormone in hypercalcemic patients with malignant disease. J. Exp. Med. 119:467-484, 1.964.
- 455.-BENSON RC, RIGGS EL, PICKARD BM, ARNAUD CD. Radioimmunoassay of parathyroid hormone in hypercalcemic patients with malignant disease. Am. J. Med. 56:821-826, 1.974.
- 456.-COCHRANE M, WILLIAMS R. Humoral effects of hepatocellular carcinoma. En: K. Okuda, RL. Peters. "Hepatocellular carcinoma" John Wiley & sons. New York. 333, 1.976.
- 457.-NEELON FA. CAMP and calcemia. Ann. Intern. Med. 86:821-822, 1.977.
- 458.-TASHJIAN AH. Prostaglandins, hypercalcemia and cancer. N. Engl. J. Med. 293:1317-1318, 1.975.
- 459.-NADLER WH, WOLFER JA. Hepatogenic hypoglycaemia associated with primary liver cell carcinoma. Arch. Intern. Med. 44:700, 1.929.
- 460.-ELLIOT CA. Hepatic hypoglycaemic associated with primary liver-cell carcinoma. Trans. Ass. Amer. Physcns. 44:120, 1.929.

- 461.-MC FADZEAN AJS, YEUNG RTT. Further observations on hypoglycaemia in hepatocellular carcinoma. *Am. J. Med.* 47:220-235, 1.969.
- 462.-SERES PAMPOLS I. Formas clínicas de comienzo. En: Andreu Kern (Ed.). Aspectos clínicoterapéuticos y epidemiológicos del cáncer de hígado en España. Lab. Delagrangue, Madrid. 17-23, 1.978.
- 463.-LAI CL, LAM KC, WONG KP, WU PC, TODD D. Clinical features of hepatocellular carcinoma: review of 211 patients in Hong Kong. *Cancer.* 47:2746-2775, 1.981.
- 464.-LIDDE GN, BALL JA. Manifestations of cancer mediated by ectopic hormones. En: "Cancer Medicine" (Ed.) Holland JF, Frei III E. Philadelphia: Lea & Febiger. 1046.
- 465.-KAHN CR. The riddle of tumor hypoglycaemia revisited. *Clin. Endocrinol. Metab.* 9:335-360, 1.980.
- 466.-PHILLIPS LS, VASSILOPOULOUSELLIN R. Somatomedins. *New. Engl. J. Med.* 302:371-446, 1.980.
- 467.-MC FADZEAN AJS, YEUNG TT. Hypoglycaemia in primary carcinoma of the liver. *Arch. Intern. Med.* 98:720-724, 1.956.
- 468.-NISSON S, BAR-MAOR A, SHAFRIR E. Hypoglycaemia associated with extrapancreatic tumors. *N. Engl. J. Med.* 278:177-178, 1.968.
- 469.-TSUBOUCHI H, KAMMIBEPPU A, FUJISAKI K, et al. Hepatic gluconeogenic key enzymes in patients with hepatic cancer. *Gastro. Jap.* (abstract). 15:564-569, 1.980.
- 470.-Case record (9-1.984). *N. Engl. J. Med.* 310:580-587, 1.984.
- 471.-FROESCH ER, ZAPF J, WIDMER R. Hypoglycemia associated with non-islet cell tumor and insulin-like growth factor. *N. Engl. J. Med.* 306:1778-1789, 1.982.
- 472.-ODELL WD, WOLFSEN RA. Humoral syndromes associated with cancer. *Ann. Rev. Med.* 29:379-406, 1.978.
- 473.-SANTER MA, WALDMANN TA, FALLON HJ. Erythrocytosis and hyperlipemia as manifestation of hepatic carcinoma. *Arch. Intern. Med.* 120:735-739, 1.967.
- 474.-KEW MC, FISHER JW. Serum erythropoietin concentrations in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer.*

58:2485-2488, 1.986.

- 475.-BROWNSTEIN MH, BALLARD HS. Hepatoma associated with erythrocytosis. *Amer. J. Med.* 40:204-205, 1.966.
- 476.-GORDON AS, ZANJANI ED, ZALUSKI R. A possible mechanism for the erythrocytosis associated with hepatocellular carcinoma in man. *Blood.* 35:151-157, 1.970.
- 477.-TSO SC, HUA ASP. Erythrocytosis in hepatocellular carcinoma: a compensatory phenomenon. *Br. J. Haemat.* 28:497-503, 1.974.
- 478.-ALPERT ME, BUTT MSR, DAVIDSON CS. Primary hepatoma in Uganda. A prospective clinical and epidemiologic study of 46 patients. *Am. J. Med.* 46:794-802, 1.969.
- 479.-OKAZAKI N, HATTOSI N, ARAKI E. Primary carcinoma of the liver associated with erythrocytosis and hyperlipemia. *Jap. J. Gastroent.* 69:775-777, 1.972.
- 480.-GOLDBERG RB, BERSOHN I, KEW MC. Hypercholesterolaemia in primary cancer of the liver. *S. Afri. Med. J.* 49:1464-1466, 1.975.
- 481.-HANAWA Y, ISE T, HASEGAWA H, SANO R. Serumcholesterol in children with hepatoma. *Jap. J. Clin. Oncol.* 1:129-136, 1971.
- 482.-ARAKI E, OKAZAKI N. Lipid metabolism in patients with hepatocellular carcinoma. In: K. Okuda, RL. Peters. "Hepatocellular carcinoma" John Wiley & Sons. New York. 1.976.
- 483.-BEIRNE OR, WATSON JA. Comparison of regulation of 3-hydroxy-3 methylglutaryl coenzyme A-reductase in hepatoma cells grown in vivo and in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 73, 2:735-739, 1.976.
- 484.-BEIRNE OR, HELLER R, WATSON JA. Regulation of 3-hydroxy-3 methyl glutaryl coenzyme A reductase in minimal deviation hepatoma 7288C. *J. Bioch. Chemistry.* 252:950-954, 1.977.
- 485.-RUBIES-PRAT J, MASANA L, MASDEU S, NUBIOLA AR, CHACON P. Hipercolesterolemia asociada a hepatocarcinoma. *Med. Clin.* 80:175-176, 1.983.
- 486.-DANILEWITZ MD, MENDELSON D, KEW MC. Hypercholesterolemia in hepatocellular carcinoma: mechanism of autonomous cholesterol biosynthesis in rat hepatoma. *Gastroenterology.* 79:1103-1108, 1.980.

- 487.-SASAKI K, OKUDA S, TAKAHASHI M, SASAKI M. Hepatic clear cell carcinoma associated with hypoglycaemia and hypercholesterolemia. *Cancer*. 47:820-822, 1.981.
- 488.-FENOGLIO C, FERENCZY A, ISOBET T, OSSERMAN F. Hepatoma associated with marked plasmocytosis and polyclonal hypergammaglobulinemia. *Amer. J. Med.* 55:11-115, 1.975.
- 489.-DEL PALACIO PEREZ-MEDEL A, HERRERO HUERTA F, VICENTE RARADA M, et al. Carcinoma hepatocelular y gammapatía monoclonal. A propósito de tres observaciones. *Rev. Clin. Esp.* 152, 3:243-247, 1.979.
- 490.-THOMPSON RP, NICHOLSON DC, FARNANT, WHITMORE DN, WILLIAMS R. Cutaneous porphyria due to a malignant primary hepatoma. *Gastroenterology*. 59:779-783, 1.970.
- 491.-SAUER R, MULLER J. Der wert der kolloid und leberzellszintigraphie sowie der laparoskopie und leberserologie bei der diagnose von lebergeschwülsten. *Schw. Med. Wschr.* 104:1085-1091, 1.974.
- 492.-COVINGTON EE. The accuracy of liver photoscans. *Amer. J. Roentg.* 109:742-747, 1.970.
- 493.-WAGLER W, BENDER MA, BLAU M. Radioisotope photoscanning of the liver. *Gastroenterology*. 44:36-41, 1.963.
- 494.-LIN SR, MANSFIELD CM, KRAMER S, SOUTHARD ME. Liver scanning in patients with suspected or proven cancer. *Amer. J. Roentg.* 108:98-103, 1.970.
- 495.-JAMES O, WOOD EJ, SHERLOCK S. Gallium scanning in the diagnosis of liver disease. *Gut*. 15:404-410, 1.974.
- 496.-LEVIN J, KLEIN MC. Gallium-67 citrate scanning in primary cancer of liver: Diagnostic value in the presence of cirrhosis and relationship with alphafetal protein. *J. Nucl. Med.* 16:949-953, 1.975.
- 497.-HAUSER MF, ALDERSON PO. Gallium 67 imaging in abdominal disease. *Semin. Nucl. Med.* 8:251-280, 1.978.
- 498.-Increased specificity of liver scanning using gallium citrate. *N. Engl. J. Med.* 286:1323-1325, 1.972.
- 499.-LEE VW, O'BRIEN MJ, MORRIS PM, DEVEREUX DF, SHAPIRO JH. The specific diagnosis of hepatocellular carcinoma by scintigraphy. Multiple radiotracer approach. *Cancer*. 56, 1:25-36, 1.985.

- 500.-BARAJAS MARTINEZ JM, POVES MARTINEZ E, BITTINI COPANO AL, et al. Utilidad del estudio gammagráfico combinado con coloide Tc⁹⁹ y citrato Ga⁶⁷ en el diagnóstico del carcinoma hepatocelular en la cirrosis hepática. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest. 72, 2:113-115, 1.987.
- 501.-MACH JP, CARREL S, FORNI M, et al. Tumour localization of radiolabelled antibodies against carcinoembryonic antigen in patient with carcinoma -A critical evaluation. N. Engl. J. Med. 303:5-10, 1.980.
- 502.-ISHII N, NAKATA K, KUSUMOTO Y, et al. Radioimmuno-detection of cancer using radiolabeled antibodies to alpha-fetoprotein. Protides of the biological fluids. 31: 305-308, 1.983.
- 503.-GOLDENBERG DM, KIM EE, DELAND F, et al. Clinical studies on the radioimmuno-detection of tumors containing alpha-fetoprotein. Cancer. 45:2500-2505, 1.980.
- 504.-SHEDLEY H, FINAN P, LENNOX E, et al. Localization of metastatic carcinoma by a radiolabelled monoclonal antibody. Br. J. Cancer. 47:253-259, 1.983.
- 505.-EPENETOS AA, MATHEW S, GRANOWSKA M. Targeting of iodine -123 labelled monoclonal antibodies to ovarian, breast and gastrointestinal tumours. Lancet. ii:999-1004, 1.982.
- 506.-LARSSON S, BROWN JP, WRIGHT PW, et al. Imaging of melanoma with ¹³¹I-labelled monoclonal antibodies. J. Nucl. Med. 24:123-129, 1.983.
- 507.-PRIMUS TF, DELAND FH, GOLDENBERG DM. Monoclonal antibodies for radioimmuno-detection of cancer. In: GL. Wright (Ed.) "Monoclonal Antibodies and Cancer" Marcel-Dekker, New York. 305-324, 1.984.
- 508.-MARKHAM N, RITSON A, JAMES O, CURTIN N, BASSENDINE M, SIKORA K. Primary hepatocellular carcinoma localised by a radiolabelled monoclonal antibody. J. Hepatol. 2:25-31, 1.986.
- 509.-KUDO M, HIRASA H, TAKAKUWA H, et al. Small hepatocellular carcinomas in chronic liver disease: Detection with SPECT (Single-photon emission computed tomography). Radiology. 159:697-703, 1.986.
- 510.-COTTONE M, MARCENO MP, MARINGHINI A. Ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. Radiology. 147:517-519, 1.983.

- 511.-SHINAGAWA T, OHTO M, KIMURA K, et al. Diagnosis and clinical features of small hepatocellular carcinoma with emphasis on the utility of real-time ultrasonography. A study in 51 patients. Gastroenterology. 86, 3:495-502, 1.984.
- 512.-MARINGHINI A, COTTONE M, SCIARRINO E, et al. Ultrasonographic and radionuclide detection of hepatocellular carcinoma in cirrhotics with low alpha-fetoprotein levels. Cancer. 54:2924-2926, 1.984.
- 513.-TANAKA S, KITAMURA T, OHSIMA A, et al. Diagnostic accuracy of ultrasonography for hepatocellular carcinoma. Cancer. 58:344-347, 1.986.
- 514.-TAKASHIMA T, MATSUI O, SUZUKI M, IDA M. Diagnosis and screening of small hepatocellular carcinomas. Radiology. 145:635-638, 1.982.
- 515.-SHEU JCH, CHEN DS, SUNG JL, et al. Hepatocellular carcinoma: US evolution in the early stage. Radiology. 155:463-467, 1.987.
- 516.-TANAKA S, KITAMURA T, IMAOKA S, SASAKI Y, TANIGUCHI H, ISHIGURO S. Hepatocellular carcinoma: sonographic and histologic correlation. Am. J. Radiol. 140:701-707, 1.983.
- 517.-ITO K, KAWAI T, YASUDA K, et al. A study of the tissue characterization of the hepatoma by a mechanical scanning acoustic microscope (abstract). In: Proceeding of the 38th. Meeting of the Japan Society of Ultrasound in Medicine. Okayama: JSUM. 199-200, 1.981. (Jap.)
- 518.-SHEU JC, CHEN DS, SUNG JL, et al. Sonographic pattern of hepatocellular carcinoma in its early stage -a pathological correlation (abstr.). In: Proceedings of the 14th. Annual Meeting of the Gastroenterological Society of the Republic of China. Taipei:GSROC. 90, 1.984.
- 519.-SHINAGAWA T, OHTO M, KIMURA K, et al. Real-time ultrasonographic diagnosis of hepatocellular carcinoma. Correlation of echograms and histopathological findings. Jap. J. Gastroenterol. 78:2402-2411, 1.981.
- 520.-13.-CHEN DS, SHEU JC, SUNG JL, et al. Small hepatocellular carcinoma -a clinicopathological study in thirteen patients. Gastroenterology. 83:1109-1119, 1.982.
- 521.-SHEU JC, SUNG JL, CHEN DS, et al. Ultrasonography of

- small hepatic tumors using high -resolution linear-array real-time instruments. *Radiology*. 150:797-802, 1.984.
- 522.-BRODERICK TW, GOSINK B, MENUCK L, HARRIS R, WILCOX J. Echographic and radionuclide detection of hepatoma. *Radiology*. 135:149-151, 1.980.
- 523.-MARCHAL GJ, PYLYSER K, TSIBWAHWA-TUMBA EA, et al. Anechoic halo in solid liver tumors: sonographic, microangiographic and histologic correlation. *Radiology*. 156:479-483, 1.985.
- 524.-SHEU JC, YU JY, SUNG JL, CHEN DS, WANG TH, WANG CY. Gray scale ultrasonography in the diagnosis of abdominal diseases. *J. Formosan Med. Assoc.* 80:207-224, 1.981.
- 525.-AYUSO MC, BRU C, FAUS R, et al. La punción aspirativa bajo control ecográfico en el diagnóstico de tumores hepáticos, pancreáticos y retroperitoneales. Revisión de 176 casos. *Gastro-Hepatol.* 8:36-45, 1.985.
- 526.-TABOURY JP, TUBIANE JM, MONNIE JP. Cavernomatous hemangiomas of the liver studied by ultrasound. *Radiology*. 149:781-785, 1.983.
- 527.-RANIERI F, BASILE PH, BONNEAU HP, CANO N, MARTIN J, DI COSTANZO J. Diagnostic etiologique des masses hepatiques par la ponction percutanée guidée par les ultra-sons. Etude réalisée chez les malades sans néoplasie connue. *Press Medicale*. 12, 2:87-89, 1.983.
- 528.-SCHWEKK WB, DURR HK, SCHIMITZ-MOORMANN P. Ultrasound guided fine-needle biopsies in pancreatic and hepatic neoplasms. *Gast. Radiol.* 8, 3:219-225, 1.983.
- 529.-TANAKA S, KITAMURA T, KASUGAI H, OKANO Y, TATSUTA M, OKUDA S. Early diagnosis of hepatocellular carcinoma: usefulness of ultrasonically guided fine-needle aspiration biopsy. *J. Clin. Ultrasound*. 14:11-16, 1.986.
- 530.-GARCIA SANCHEZ MJ, VAZQUEZ G, ROSIQUE A, SEGURA JM. Hipertensión portal y enfermedades difusas del hígado. *Gastrum*. Enero:25-29, 1.984.
- 531.-WEILL F. L'ultrasonographie en pathologie digestive. *Vigot*. 187-205, 1.985.
- 532.-HARBIN WP, ROBERT NJ, FERRUCCI JR. Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology. *Radiology*. 135:273-283, 1.980.
- 533.-SUBRAMANYAM BR, BALTHAZAR EJ, HILTON S, LEFLEUR RS,

- HORII SC, RAGHAVENDRA BN. Hepatocellular carcinoma with venous invasion, sonographic-angiographic correlation. Radiology. 150:793-796, 1.984.
- 534.-MORIMOTO K, MATSUI K, HASHIMOTO T, et al. Intraatrial extension of hepatocellular carcinoma detected with ultrasound. J. Clin. Ultrasound. 14, 6:466-469, 1.986.
- 535.-O'BRIEN MJ, GOTTLIEB LS. "The liver and biliary tract. In: Pathological basis of disease". SL. Robbins, RS. Cotran (Eds.). WB Philadelphia. 1009-1091, 1.979.
- 536.-HOSOKI T, CHATANI M, MORI S. Dynamic computed tomography of hepatocellular carcinoma. Am. J. Roentg. 139:1099-1106, 1.982.
- 537.-INAMOTO K, SUGIKI K, YAMASAKI H, MIURA T. CT of hepatoma: Effects of portal vein obstruction. Am. J. Roentg. 136:349-353, 1.981.
- 538.-ITAI Y, NISHIKAWA J, TASAKA A. Computed tomography in the evaluation of hepatocellular carcinoma. Radiology. 131:165-170, 1.979.
- 539.-TREFEY SA, STEPHENS DH, JAMES EM, CHARBONEAU JW, SHEEDY PF. Computed tomography of hepatoma. Clinical Radiology. 37, 4:339-345, 1.986.
- 540.-YUMOTO Y, JINNO K, TOKUYAMA K, et al. Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. Radiology. 154:19-24, 1.985.
- 541.-NAKAKUMA K, TASHIRO S, HIRAOKA T, et al. Hepatocellular carcinoma and metastatic cancer detected by iodized oil. Radiology. 154:15-17, 1.985.
- 542.-OHNISHI H, UCHIDA H, YOSHIMURA H, et al. Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. Use of anticancer agents. Radiology. 154:25-29, 1.985.
- 543.-BOOKSTEIN JJ. Hepatocellular carcinoma: Recent advances in diagnosis with iodized oil. Radiology. 154:253-254, 1.985.
- 544.-LA BERGE JM, LAING FC, FEDERLE MP, JEFFREY RB, LIM RC. Hepatocellular carcinoma: Assessment of resectability by computed tomography and ultrasound. Radiology. 152:485-490, 1.984.
- 545.-INAMOTO K, SHINICHI T, YAMAZAKI H, OKAMOTO E. Computed tomography in the detection of small hepatocellular carcinomas. Gastro. Radiology. 8, 4:321-326, 1.983.

- 546.-ITO T, YAHAMOTO H, ITOSHIMA T, OKIDA M, et al. Computed tomographic arteriography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Acta Med. Okayama.* 37, 6:503-510, 1.983.
- 547.-ARIAS IH, Nuclear magnetic resonance and the future of Hepatology. *Hepatology.* 3, 5:763, 1.983.
- 548.-ITOH H, NISHIMURA K, TOGASHI K, et al. Hepatocellular carcinoma: MR imaging. *Radiology.* 164:21-25, 1.987.
- 549.-BRUHL W. Zwischenfälle und komplikationen bei der laparoskopie und gezielten leberpunktion. Ergebnisse einer Umfrage. *Dtsch. Med. Wschr.* 91:2297-2303, 1.965.
- 550.-LOOK D. Risiken der laparoskopischen untersuchung. En: "Laparoskopie und Leberbiopsie". H. Lindner. Verlag Gerhard Witstroek. Baden-Baden, Brüssel, Köln. 1.975.
- 551.-LENT H. Differential diagnostische erwägungen bei unschriebenen leberveränderungen. En: Moderne Gastroenterologische Endoskopie. Z. Gastroenterologie. Verhandlungsband Nr. 4.
- 552.-PICKERT H, MULLER K. Geschwülste der leber im laparoskopischen Bild. *Med. Mitteilung.* 30, 3:91-95, 1.969.
- 553.-JACOBS E. La laparoscopie dans le diagnostic du cancer primitif du foie. *Arch. Franc. Mal. App. Dig.* 61:407-412, 1.972.
- 554.-LENT H. Laparoskopische kriterien primärer lebergeschwülste. In: Hening H. Fortschritte der gastroenterologischen endoskopie, Bd. XIII. Demeter, Gräfelfing. 1.984.
- 555.-AGUILAR REINA J, REINA CAMPOS F, TRUJILLO RODRIGUEZ L, DE LA SANTA J, ANDREU KERN F. Posibilidades de la laparoscopia con óptica convencional y de aumento en el diagnóstico del cáncer hepático primitivo. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.* 49:203-213, 1.977.
- 556.-GALL EA. Primary and metastatic carcinoma of the liver. Relationship to hepatic cirrhosis. *Arch. Path.* 70:226-231, 1.960.
- 557.-OLMO A, SEGURA A, BARREIRO P. Metástasis hepáticas sobre hígado cirrótico. 1ª Reunión Nacional de Hepatología. 2-4 Nov. 1.968. Madrid. Edit. Instituto Ibys. 1.970.

- 558.-PERGOLA F, CACHIN M. La laparoscopie dans le cancer primitif du foie. En: "Les tumeurs malignes du foie" Journées françaises de Gastroenterologie. Paris. Masson. 151, 1.963.
- 559.-ETIENNE JP, CHAPUT JP, FEYDIN P, GUEROUULT N. La laparoscopie dans le cancer primitif du foie de l'adulte. Ann. Gastroenterol. Hepat. 9:49-51, 1.973.
- 560.-PAOLAGGI JA, MUGNIER B, BARRET C, DEBRAY CH. La laparoscopie dans le diagnostic des cancer primitifs du foie. A propos de 50 observations. Acta Gastroenterol Belg. 36:609-615, 1.973.
- 561.-DEBRAY CH, PAOLAGGI JA, MUGNIER B, BARRET C. La laparoscopie dans les cancers primitifs du foie (a propos de 50 observations). Nouv. Presse Med. 2:2659-2662, 1.973.
- 562.-JORI GP, PESCHLE C. Combined peritoneoscopy and liver biopsy in the diagnosis of hepatic neoplasm. Gastroenterology. 63, 6:1016-1019, 1.972.
- 563.-TAKAYASU K, SHIMA Y, MURAMATSU Y, et al. Angiography of small hepatocellular carcinomas: Analysis of 105 resected tumours. Am. J. Rad. 147:527-529, 1.986.
- 564.-KANEMATSU T, TAKENAKA K, MATSUMATA T, FURUTA T, SUGIMACHI K, INOKUCHI K. Small liver cancer. Jap. J. Surg. 13, 1:32-36, 1.983.
- 565.-SHEU JCH, SUNG JL, CHEN DS, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma by real-time ultrasonography. The first Int. Symposium on viral hepatitis and HCC. Taipei. Dec. 11-13, 1.986.
- 566.-OKUDA K, MURASHI H, YAMASAKI T, et al. Angiographic demonstration of intrahepatic arterio-portal anastomosis in hepatocellular carcinoma. Radiology. 122:53-58, 1.977.
- 567.-SEGURA JM, DE DIOS JF, PEREZ JIMENEZ F, MUÑOZ J, CANO JM, DE LA FUENTE P. Valor diagnóstico comparativo de la arteriografía, gammagrafía, ecotomografía y laparoscopia en el cáncer metastásico de hígado. Rev. Clin. Esp. 138, 6:529-536, 1.975.
- 568.-MIRO G, SAN MARTIN P, MUÑOZ J, DURAN A, HITA J. Aspectos arteriográficos del hepatocarcinoma. Med. Clin. 59, 7:524-533, 1.972.
- 569.-KIDO C, SASAKI T, KANEKO M. Angiography of primary liver

- cancer. Amer. J. Roentgenol. 113:70-75, 1.971.
- 570.-REUTER SR, REDMAN HC. Gastrointestinal angiography. WB Saunders. Philadelphia. 87-143, 1.972.
- 571.-WONG WL. Radiological appearances of hepatic tumors in Hong Kong. Aust. Radiol. 17:397-401, 1.973.
- 572.-OKUDA K, MORIYAMA M, YASUMOTO M. Roentgenologic demonstration of spontaneous reversal of portal blood flow in cirrhosis and primary carcinoma of the liver. Amer. J. Roent. 119:419-423, 1.973.
- 573.-CHEN CHM, TSANG YM, AU WY, et al. The angiographic appearance of hepatocellular carcinoma: Differences between small and large tumours. J. Formosan Med. Assoc. 86:512-523, 1.987.
- 574.-NEBASAR RA, POLLARD JJ, STONE DC. Angiographic diagnosis of malignant disease of the liver. Radiology. 86:284-289, 1.966.
- 575.-ABRAMS RM, BERANBAUM ER, SANTOS JS, LIPSON J. Angiographic features of cavernous hemangioma of liver. Radiology. 92:308-312, 1.969.
- 576.-CHUANG VP, BREE RL, BOOKSTEIN JJ. Angiographic features of focal lymphoma of the liver. Radiology. 111:53-57, 1.974.
- 577.-GOLDSTEIN HM, MEIMAN HC, MENA E. Angiographic findings in benign liver cell tumours. Radiology. 110:339-344, 1.974.
- 578.-FARREL R, STENMAN A, GREEN WH. Arteriovenous shunting in a regenerating liver simulating hepatoma. Report of a case. Radiology. 102:279-282, 1.972.
- 579.-YU CH. Primary carcinoma of the liver (hepatoma). Its diagnosis by selective arteriography. Amer. J. Roentgenol. 99:142-147, 1.967.
- 580.-KAUDE J, JENSEN R, WIRTANEN GW. Slow injection hepatic angiography. A comparison with a high injection rate. Acta Radiol. Diag. 14:700-712, 1.973.
- 581.-TAKASHIMA T, MATSUI O. Infusion hepatic angiography in the detection of small hepatocellular carcinomas. Radiology. 136:321-325, 1.980.
- 582.-SUMIDA M, OHTO M, EBARA M, KIMURA K, OKUDA K, HIROOKA N. Accuracy of angiography in the diagnosis of small

- hepatocellular carcinoma. *Am. J. Radiol.* 147:531-536, 1.986.
- 583.-OHISHI H, UCHIDA H, YOSHIMURA H, et al. Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. Use of anticancer agents. *Radiology.* 154:25-29, 1.985.
- 584.-KONNO T, MAEDA H, IWAI K, et al. Effect of arterial administration of high molecular-weight anticancer agent SMANCS with lipid lymphographic agent on hepatoma: a preliminary report. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 19:1053-1065, 1.983.
- 585.-KONNO T, MAEDA H, IWAI K, et al. Selective targeting of anticancer drug and simultaneous image enhancement in solid tumours by arterially administered lipid contrast medium. *Cancer.* 54:2367-2374, 1.984.
- 586.-PUECH JL, ROUSSEAU H, PORTALEZ D, et al. Lipiodolisation artérielle hépatique et diagnostic scanographique des tumeurs malignes du foie. *Ann. Radiol.* 30:193-201, 1.987.
- 587.-CHOI TK, LEE NW, WONG J. Chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. Adriamycin versus quadruple chemotherapy. *Cancer* 53, 3:401-405, 1.984.
- 588.-AL-IDRISSI HY, IBRAIN EM, ABDEL SATIR A, SATTI MB, AL-KASEM S, AL-QURAIN A. Primary hepatocellular carcinoma in the eastern province of Saudi Arabia: Treatment with combination chemotherapy using 5-fluorouracil, adriamycin and mitomycin-C. *Hepato. Gastroenterol.* 32:8-10, 1.985.
- 589.-EVANS AE, LAND VJ, NEWTON WA, et al. Combination chemotherapy (vincristine, adriamycin, cyclophosphamide and 5-fluorouracil) in the treatment of children with malignant hepatoma. *Cancer.* 50:821-826, 1.982.
- 590.-HORSTYN G, IHDE DC, EDDY JL, BUNN PA, COHEN ME, MINNA JD. Combination chemotherapy of hepatocellular carcinoma with doxorubicin and streptozotocin. *Am. J. Clin. Oncol.* 6, 5:547-551, 1.983.
- 591.-CHENG E, LIGHTDALE CH, YOUNG CH, YAAGODA A, FORTNER J, GOLBEY R. Phase II trial of (8-AMSA) 4'-9-(acridinylamino)-methanesulfon-~~m~~-aniside in primary liver cancer. *Am. J. Clin. Oncol. Cancer clinical trials.* 6, 2:211-213, 1.983.
- 592.-TSUCHIYA S, MISHIMA A, SAITO M, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma by arterial

- infusion of mitomycin C microcapsules. *Am J Surg* 147:185-193, 1983.
- 593.-OHNISHI K, SUGITA S, NOMURA I, IDO T, TANABE Y. Arterial chemoembolization with mitomycin C microcapsules followed by transcatheter hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 82:876-879, 1987.
- 594.-SUGITA S, OHNISHI K, HAYASAKA A et al. Comparison of various therapeutic modalities with transcatheter arterial infusion of anticancer drugs in hepatocellular carcinoma. *Jap. J. Gastroent* 83, 11:2375-2382, 1986.
- 595.-PATT YZ, CHUANG VP, WALLACE S, BENJAMIN RS, FUQUA R, MAVLIGIT GM. Hepatic arterial chemotherapy and occlusion for palliation of primary hepatocellular and unknown primary neoplasms in the liver. *Cancer* 51 8:1359-1363, 1983.
- 596.-KAJANTY M, RISSANEN P, VIERIKUMEN P, FRANSILLA K, MANTYLA M. Regional intra-arterial infusion of cisplatin in primary hepatocellular carcinoma. A phase II study. *Cancer*. 58, 11:2386-2388, 1986.
- 597.-OKUDA K. Early recognition of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 6, 4:729-738, 1986.
- 598.-HIYAZAKI M. Intra-arterial infusion treatment for patients with malignant hepatic tumor -with special reference to hepatic pharmacokinetics and to combined use of vasoactive and antitumor drugs. *J Jap. Surg. Society*. 83, 11:1295-1306, 1982.
- 599.-SASAKI YS, HASEGAWA Y, NAKANO S, et al. Changes in distribution of hepatic blood flow induced by intraarterial infusion of angiotensin II in human hepatic cancer. *Cancer* 55 4:311-316, 1985.
- 600.-SACHS E, DI BISCEGLIE AM, DUSHEIKO GM, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with recombinant leucocyte interferon: A pilot study. *Br J Cancer* 52:105-109, 1985.
- 601.-SHIBAYAMA Y, MATSUMOTO K, OHI G, et al. A case of hepatocellular carcinoma treated with human fibroblast interferon (HuIFN-beta). *Acta Hep* 24 2:208-216, 1983.
- 602.-DUNK AA, IKEDA J, PIGNATELLI L, THOMAS H. Human lymphoblastoid interferon in vitro and in vivo studies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1:419-429, 1981.

- 1.986.
- 603.-SAKAEDA H, SAIBARA T, MATSUURA Y, et al. A case of hepatocellular carcinoma treated with lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2. *Acta Hep. Jap.* 28, 5:606-610, 1.987.
- 604.-GHOSE T, GUCLU A, RAMAN RR, BLAIR AH. Inhibition of a mouse hepatoma by the alkylating agent trenimon linked to immunoglobulins. *Cancer Immunol. Immunother.* 13:185-189, 1.982.
- 605.-LIU YK, YANG KZ, WU YD, GANG YQ, ZHU DN. Treatment of advanced primary hepatocellular carcinoma by ¹³¹I-AFP (letters to the editor). *Lancet.* I, 8323:531-532, 1.983.
- 606.-TSUKADA Y, MIKUNI M, WATABA H, NISHI S, HIRAL H. Effect of anti-alpha-fetoprotein serum on some cultured tumor cells. *Int. J. Cancer.* 13:187-195, 1.974.
- 607.-ORDER SE. New radiotherapeutic approaches to hepatoma. In: "Hepatic and Biliary Cancer" HJ. Wanebo (Ed.) Dekker New York. 267-278, 1.987.
- 608.-ETTINGER DS, ORDER SE, WHARAM MD, PARKER MK, KLEIN JL, LEICHER PK. Phase I-II study of isotopic immunoglobulin therapy for primary liver cancer. *Cancer Treat. Rep.* 66:289-297, 1.982.
- 609.-SHOUVAL D, WANDS JR, ZURAWSKI VR, ISSELBACHER KJ, SHAFRITZ DA. Selecting, binding and complement-mediated lysis of human hepatoma cells (PLC/PRF/5) in culture by monoclonal antibodies to hepatitis B surface antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 79:650-654, 1.982.
- 610.-SHOUVAL D, SHAFRITZ DA, ZURAWSKI VR, ISSELBACHER KJ, WANDS JR. Immunotherapy in nude mice of human hepatoma using monoclonal antibodies against hepatitis B virus. *Nature.* 298:567-569, 1.982.
- 611.-OLADAPO JM, GOODALL AH, KONING R, PARMAR J, BROWN D, THOMAS HC. In vitro and in vivo cytotoxic activity of native and ricin conjugated monoclonal antibodies to HBs Antigen for Alexander primary liver cell carcinoma cells and tumors. *Gut.* 25:619-623, 1.984.
- 612.-SHOUVAL D, ELLAT D, CARLSON RI, ADLER R, LIVNI N, WANDS JR. Human hepatoma-associated cell surface antigen: identification and characterization by means of monoclonal antibodies. *Hepatology.* 54:347-356, 1.985.
- 613.-WU GY. Non-surgical approaches in the treatment of

hepatocellular carcinoma. Postgraduate course "Advances in Hepatobiliary diseases seen in practice. Chicago. Illinois. October 25-26, 92-99, 1.987.

- 614.-MAEDA M, KOYAMA W, KAHAMOTO S, KANAYAMA M, HASUMURA Y, TAKEUCHI J. Pathological alteration of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial embolization (TAE): Study of 10 autopsied cases. Acta Hep. Jap. 25, 10:1293-1300, 1.984.
- 615.-IKEDA K, MURASHIMA N, TAKEUCHI K, et al. Relationship of hepatic arterial spasm to obstruction of main hepatic artery trunk after transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. Acta Hep. Jap. 25, 9:1153-1159, 1.984.
- 616.-YAMADA R, SATOH M. Hepatic artery embolization therapy for advanced hepatoma. J. Jap. Surg. Soc. 84, 9:931-934, 1.983.
- 617.-NAKAMURA H, TANAKA T, HORI S. Transcatheter embolization of hepatocellular carcinoma: Assessment of efficacy in cases of resection following embolization. Radiology. 147:401-405, 1.983.
- 618.-OKAMURA J, MONDEN M, CHIRAZUMI K, et al. Preoperative chemo-embolization for liver cell cancer. J. Jap. Surg. Soc. 84, 9:918-922, 1.983.
- 619.-MATSUO N, OHISHI H, NAKAGAWA F, et al. Study of long survived hepatocellular carcinoma by transhepatic arterial embolization (TAE). Jap. J. Gastroent. 83, 6:1176-1186, 1.986.
- 620.-MURATA T, KINOSHITA Y, NAKAGAWA F, et al. The changes in serum AFP levels after transhepatic arterial embolization (TAE) in hepatocellular carcinoma. Acta Hep. Jap. 26, 3:323-334, 1.985.
- 621.-IKEDA K, KUMADA H, NAKAMURA I, et al. Repeated transcatheter arterial embolization therapy for hepatocellular carcinoma. Jap. J. Gastroent. 83, 12:2563-2570, 1.986.
- 622.-YAMADA R, SATO M, KAWABATA M, et al. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. Radiology. 148, 2:397-401, 1.983.
- 623.-NAKAO N, MIURA K, TAKAYASU Y, et al. Investigation of TAE in hepatoma studied by its embolic effects and prognosis. Acta Hep. Jap. 24, 11:1291-1297, 1.983.

- 624.-KIMURA M, OHTO M, TSUCHIYA Y, et al. Clinical efficacy of transcatheter arterial embolization in hepatocellular carcinoma. Evaluation in comparison with hepatic artery infusion chemotherapy. Jap. J. Gastroent. 80, 1:68-75, 1.983.
- 625.-SATO Y, FUJIWARA K, FURUI S, et al. Benefit of transcatheter arterial embolization for ruptured hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis. Gastroenterology. 89:157-159, 1.985.
- 626.-LIN DY, LIAW YF, LEE TY, LAI CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. Gastroenterology. 94:453-456, 1.988.
- 627.-CHEN MF, JAN YY, LEE TY. Transcatheter hepatic arterial embolization followed by hepatic resection for the spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. Cancer: 58:332-335, 1.986.
- 628.-KABAYASHI T, OHTO M, SUMIDA M, et al. A clinical and histopathological study on therapeutic effects of transcatheter arterial embolization for small hepatocellular carcinomas. Jap. J. Gastroent. 80, 12:2574-2583, 1.983.
- 629.-SHINAGAWA T, UKAJI H, IINO Y, et al. Intratumoral injection of absolute ethanol under ultrasound imaging for treatment of small hepatocellular carcinoma. Attempts in three cases. Acta Hep. Jap. 26, 1:99-105, 1.985.
- 630.-BRU C, BRUIX J, BIANCHI L, et al. Tratamiento del carcinoma hepatocelular mediante inyección intratumoral de alcohol etílico. Resultados preliminares. Gastro-Hepatol. 11:111-115, 1.988.
- 631.-SHEU JC, HUANG GT, CHEN DS, et al. Small hepatocellular carcinoma: Intratumor ethanol injection treatment using new needle and guidance system. Radiology. 163:43-48, 1.987.
- 632.-LIVRAGHI T, FESTI D, MONTI F, et al. US-guided percutaneous alcohol injection of small hepatic and abdominal tumors. Radiology. 161:309-312, 1.986.
- 633.-SHINA S, YASUDA H, MUTO H, et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of liver neoplasms. Am. J. Radiol. 149:949-952, 1.987.
- 634.-MAKOWKA L. Surgical approaches to the therapy of primary hepatocellular carcinoma. Postgraduate Course "Advances

- in hepatobiliary diseases seen in practice" Chicago. Illinois. October 25-26. 102-110, 1.987.
- 635.-NAGASUE N, YUKAYA H, OGAWA Y, SASAKI Y, CHANG YCH NIIMI K. Clinical experience with 118 hepatic resections for hepatocellular carcinoma. Surgery. 99, 6:694-702, 1.986.
- 636.-NAGAO T, INOUE S, GOTO S, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Clinical features and long-term prognosis. Ann. Surg. 205, 1:33-40, 1.987.
- 637.-OKAMOTO E, TANAKA N, YAMANAKA N, TOYOSAKA A. Results of surgical treatments of primary hepatocellular carcinoma: Some aspects to improve long-term survival. World J. Surg. 8:360-366, 1.984.
- 638.-IGAWA S, KINOSHITA H, SAKAI K. Clinical significance of intraoperative sonography on hepatectomy in primary carcinoma of the liver. World J. Surg. 8:772-777, 1.984.
- 639.-SHEU J, LEE C, SUNG J, CHEN D, YANG P, LIN T. Intraoperative hepatic ultrasonography -An indispensable procedure in resection of small hepatocellular carcinomas. Surgery. 97, 1:97-103, 1.985.
- 640.-TAKAYASU K, MURAMATSU Y, MORIYAMA N et al. Clinico-radiological evaluation of recurrence in the residual liver following hepatectomy in 97 patients with hepatocellular carcinoma. Jap. J. Gastroent. 84, 7:1424-1432, 1.987
- 641.-NAGAO T, KAWANO N. Problems of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. J. Jap. Surg. Soc. 87:1152-1155, 1.986
- 642.-OKAMOTO E, TANAKA N, YAMANAKA N, KUWATA K. Hepatic artery ligations for unresectable hepato-cellular carcinoma- Review of 60 cases and long term follow-up results. Acta Hepatol. Jap. 23: 1315-1325, 1.982.
- 643.-VILLALONGA C, VILASECA J, PEDREIRA JD, MARTINEZ-VAZQUEZ JM, GUARDIA J, BACARDI R. Estudio clínico de 117 hepatomas. Rev. Clin. Esp. 142, 5:467-472, 1.976.
- 644.-EL-DOMEIRI AL, HUYOS AG, GOLDSMITH HS, FOOTE FW. Jr, Primary malignant tumors of the liver. Cancer. 27:7-11, 1.971.
- 645.-PRIMACK A, VOGEL CL, KYALWAZI SK, ZIEGLER JL, SIMON R, ANTHONY PP. A staging system for hepatocellular carcinoma: Prognostic factors in ugandan patients. Cancer. 35:1357-1364, 1.975.

- 646.-FALKSON G, MOERTEL CG, LAVIN P, PRETORIUS FJ, CARBONE PP. Chemotherapy studies in primary liver cancer: A prospective randomized clinical trial. *Cancer*. 42:2149-2156, 1.978.
- 647.-LAI CL, LAM KC, WONG KP, WU PC, TODD D. Clinical features of hepatocellular carcinoma: Review of 211 patients in Hong-Kong. *Cancer*. 47:2746-2755, 1.981.
- 648.-BERMAN MM, LIBBEY NP, FOSTER JH. Hepatocellular carcinoma: polygonal cell type with fibrous stroma. An atypical variant with a favorable prognosis. *Cancer*. 46:1448-1455, 1.980.
- 649.-YOSHIDA T, OKAZAKI N, YOSHINO M, KITAOKA H, HIROHASHI S, SHIMOZATO Y. Minute hepatocellular carcinoma without appreciable change in size for 7 years: A case report. *Cancer*. 49:1491-1495, 1.982.
- 650.-TSUZUKI T, OGATA Y, IIDA S, KASAJIMA M, IRI H. Long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma combined with liver cirrhosis. Report of two patients. *Cancer*. 55, 12:2835-2838, 1.985.
- 651.-SHIOTA T, WATANABE A, MITANI K, ITO T, TOBE K, NAGASHIMA H. Long-term survival in a case of hepatocellular carcinoma. *Acta Med. Okayama*. 37, 1:73-78, 1.983.
- 652.-OKUDA K, OBATA H, SAITO A, et al. Encapsulated hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis: a favorable prognosis. *Hepatology*. 7, 2:396-397, 1.987.
- 653.-OKUDA K. Primary liver Cancer. Quadrennial review lecture. *Dig. Dis. Sci*. 31:1335-1465, 1.986.
- 654.-ATTALI P, PROD'HOMME S, PELLETIER G, et al. Prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma. Attempts for the selection of patients with prolonged survival. *Cancer*. 59, 12:2108-2118, 1.987.
- 655.-MASSEYEFF RF. Factors influencing alpha-fetoprotein biosynthesis in patients with primary liver cancer and other diseases. *Gann. Monogr. Cancer Res*. 14:3-18, 1.973.
- 656.-PURVES LR. Alpha-fetoprotein and the diagnosis of liver cell cancer. In: HM. Cameron, DA. Linsell, GP. Warwick (Eds.). *Liver cell cancer*. Amsterdam, Holland. Elsevier. 61-79, 1.976.
- 657.-LI FP, SHIANG EL. Cancer mortality in China. *J. Natl.*

- Cancer Inst. 65:217-221, 1.980.
- 658.-TANG ZY, YU EX, WU CE, et al. Diagnosis and treatment of primary hepatocellular carcinoma in early stage. Report of 134 cases. Chin. Med. J. 92:801-806, 1.979.
- 659.-ZHU YR. AFP serosurvey and early diagnosis of liver cell cancer in the Quidong area. Chin. J. Oncol. 3:35-37, 1.981.
- 660.-BERMAN C. Primary carcinoma of the liver. London, England. Lewis. 46-48, 1.951.
- 661.-OKUDA K, KOTODA K, OBATA H. Clinical observations during a relatively early stage of hepatocellular carcinoma, with special reference to serum alpha-fetoprotein levels. Gastroenterology. 69:226-234, 1.975.
- 662.-OKUDA K, MAKASHIMA T, OBATA H, et al. Clinicopathological studies of minute hepatocellular carcinoma. Analysis of 20 cases, including 4 with hepatic resection. Gastroenterology. 73:109-115, 1.977.
- 663.-KUBO Y, OKUDA K, MUSEHA H, et al. Detection of hepatocellular carcinoma during a clinical follow-up of chronic liver disease. Observations in 31 patients. Gastroenterology. 74:578-582, 1.978.
- 664.-OBATA H, HAYASHI N, MOTOIKE Y, et al. A prospective study on the development of hepatocellular carcinoma from liver cirrhosis with persistent hepatitis B virus infection. Int. J. Cancer. 25:741-747, 1.980.
- 665.-OKA H, KURIOKA N, YAMAMOTO S. Early detection of hepatocellular carcinoma in prospective study of 160 patients with cirrhosis of the liver. Taipei. The First. Int. Symposium on Viral Hepatitis and HCC. Dec. 11-13, 1.986.
- 666.-EBARA M, OHTO N, SHINAGAWA T, et al. Clinical findings in twenty-two patients with small hepatocellular carcinoma who were followed without anti-cancer therapy for a long period. Jap. J. Gastroent. 81, 8:1799-1809, 1.984.
- 667.-YAMAGUCHI G, ABE M, SHIRAISHI K, et al. Diagnosis and treatment of small hepatocellular carcinoma. Study of 60 cases. Acta. Hepatol. Jap. 27, 7:900-907, 1.986.
- 668.-LEVIN J, GEDDES EW, KEW MC. Radionuclide scanning of the liver in primary hepatic cancer: an analysis of 202 cases. J. Nucl. Med. 15:296-299, 1.974.

- 669.-OKUDA K, IIO M. Radiological aspects of the liver and biliary tract. X ray and radio-isotope diagnosis. Chicago, Illinois. Igaku-shoin. Year Book, 1.976.
- 670.-OKUDA K, OBATA H, JINNOUCHI S, et al. Angiographic assessment of gross anatomy of hepatocellular carcinoma: comparison of celiac angiograms and liver pathology in 100 cases. Radiology. 123:21-29, 1.977.
- 671.-SUMIDA M, OHTO M, KAJIKAWA T, et al. Angiographic diagnosis of small hepatocellular carcinoma. Significance of tumor stain in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma. Jap. J. Gastroenterol. 82:2799-2808, 1.985.
- 672.-KUNSTINGER F, FEDERLE MP, MOSS AA, et al. Computed tomography of hepatocellular carcinoma. Am. J. Roentgenol. 134:431-437, 1.980.
- 673.-EBARA M, OHTO M, WATANABE Y, et al. Diagnosis of small hepatocellular carcinoma: correlation of MR imaging and tumor histologic studies. Radiology. 159:371-377, 1.986.
- 674.-ITAI Y, OHTOMO S, FURUI S, et al. Noninvasive diagnosis of small cavernomatous hemangioma of the liver: advantage of MIR. Am. J. Roentgenol. 145:1195-1199, 1.985.
- 675.-WANG CH, CHEN PH, CHEN PH, CHEN YCH, LO HW, LIU JD, SIAUM CHP. Ultrasonographic screening in detecting hepatocellular carcinoma among high risk populations. Taipei. The First Int. Symposium on viral hepatitis and HCC. Dec. 11-13, 1.986.
- 676.-ITAYA H, FUKUDA M, MIMA S. Studies on early detection of hepatocellular carcinoma. HCC cases detected by ultrasound mass survey with subsequent therapeutic results. In: Hepatocellular carcinoma in Asia. Kobe, Japan: International Center for Medical Research. 183-195, 1.985.
- 677.-OKAZAKI N, YOSHINO M, YOSHIDA T, et al. Growth speed of hepatocellular carcinoma and early diagnosis. Acta Hepatol. Jap. 22:1742-1746, 1.981. (Jap.)
- 678.-SHEU JC, SUNG JL, CHEN DS, et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. Gastroenterology. 89:259-266, 1.985.
- 679.-LIAW YF, TAI DI, CHU CM, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B

-392-

hepatitis. *Gastroenterology*. 90:263-267, 1.986.